

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-138230

(43)公開日 平成7年(1995)5月30日

(51)Int.Cl. C 07 D 213/38 A 61 K 31/495	識別記号 ABF ABM ACD ADA	府内整理番号 9454-4C 9454-4C 9454-4C 9454-4C	F I	技術表示箇所
---	----------------------------------	--	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数9 OL (全29頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-283111	(71)出願人 000231394 日本商事株式会社 大阪府大阪市中央区石町2丁目2番9号
(22)出願日 平成5年(1993)11月12日	(72)発明者 久木 正勝 滋賀県彦根市太堂町240
	(72)発明者 宗田 端二 兵庫県神戸市東灘区本山北町4-511
	(72)発明者 今堀 秀和 京都府京都市東山区本町22-499
	(72)発明者 大田 洋一郎 大阪府高槻市奈佐原1-13-302-1005
	(74)代理人 弁理士 青山 蔦 (外1名)

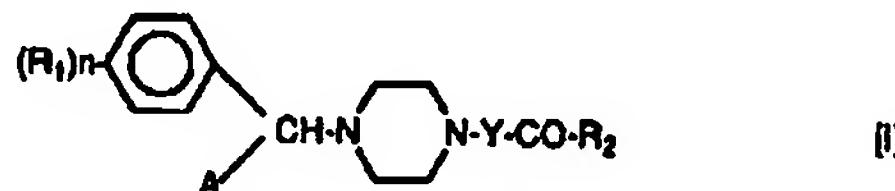
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ピペラジン不飽和脂肪酸誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 抗ヒスタミン作用が弱いにも係わらず、優れた抗アレルギー作用および抗喘息作用を有し、且つ、低毒性であり、アレルギー疾患または喘息の予防、治療剤として有用な新規化合物を提供する。

【構成】 一般式[I] :



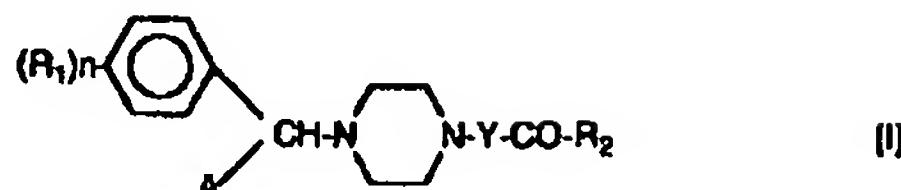
〔式中R<sub>1</sub>はH, C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ基、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>等; R<sub>2</sub>は-OH, C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルアミノ基、基-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-R<sub>3</sub> (但しR<sub>3</sub>は(置換)フェニル基)等; Aはフェニル基、ナフチル基、2-チエニル基、2-ピリジル基等; Yは少くとも1個以上の二重結合または三重結合を有するC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン基; nは0~3; をそれぞれ示す〕で示される新規なピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩およびその製造法ならびに当該化

合物またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含有するアレルギー疾患治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式[ I ] :

【化1】



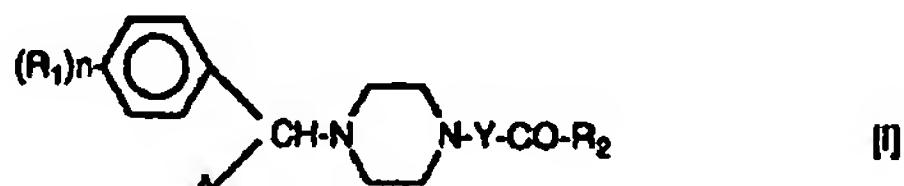
[式中、R<sub>1</sub>はH、C1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>；R<sub>2</sub>は-OH、C1～C8アルコキシ基、C3～C6シクロアルキル-C1～C4アルコキシ基、C1～C4シクロアルキルオキシ基、C1～C4アルコキシ-C1～C4アルコキシ基、C1～C4ヒドロキシアルコキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、4-N-ジフェニルメチルペリジニルオキシ基、C1～C4アルキルアミノ基、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>基(R<sub>3</sub>はフェニル環上にC1～C4アルキルアミノ基、C1～C4アルコキシ基またはメチレンジオキシ基から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基)；Aはフェニル基、1または2-ナフチル基、2-チエニル基または2-ビリジル基から選ばれる芳香環基であって、これらの芳香環基は環上にC1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>または-NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>から選ばれる置換基を有してもよい；Yは少なくとも1個以上の二重結合または三重結合を有するC3～C6アルキレン基または-CH<sub>2</sub>CR<sub>4</sub>=CH-基(R<sub>4</sub>はC1～C4アルコキシ基)；nは0～3を示す]で示される新規なビペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項2】 Yが少なくとも1個以上のE配位の二重結合を有するC3～C6アルキレン基である請求項1に記載のビペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項3】 Yが少なくとも1個以上のZ配位の二重結合を有するC3～C6アルキレン基である請求項1に記載のビペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項4】 一般式[ I ] :

【化2】



[式中、R<sub>1</sub>はH、C1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>；R<sub>2</sub>は-OH、C1～C8アルコキシ基、C3～C6シクロアルキル-C1～C4アルコキシ基、C1～C4シクロアルキルオキシ基、C1～C4アルコキシ-C1～C4アルコキシ基、C1～C4ヒドロキシアルコキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、4-N-ジフェニルメチルペリジニルオキシ基、C1～C4アルキルアミノ基、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>基(R<sub>3</sub>はフェニル環上にC1～C4アルキルアミノ基、C1～C4アルコキシ基またはメチレンジオキシ基から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基)；Aはフェニル基、1または2-ナフチル基、2-チエニル基または2-ビリジル基から選ばれる芳香環基であって、これらの芳香環基は環上にC1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>または-NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>から選ばれる置換基を有してもよい；Yは少なくとも1個以上の二重結合または三重結合を有するC3～C6アルキレン基または-CH<sub>2</sub>CR<sub>4</sub>=CH-基(R<sub>4</sub>はC1～C4アルコキシ基)；nは0～3を示す]で示される新規なビペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩。

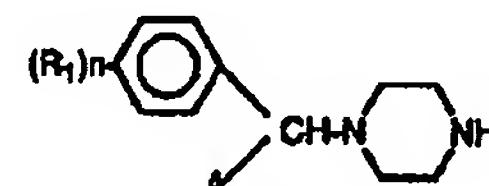
～C4アルコキシ基、C1～C4ヒドロキシアルコキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、4-N-ジフェニルメチルペリジニルオキシ基、C1～C4アルキルアミノ基、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>基(R<sub>3</sub>はフェニル環上にC1～C4アルキルアミノ基、C1～C4アルコキシ基またはメチレンジオキシ基から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基)；Aはフェニル基、1または2-ナフチル基、2-チエニル基または2-ビリジル基から選ばれる芳香環基であって、これらの芳香環基は環上にC1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>または-NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>から選ばれる置換基を有してもよい；Yは少なくとも1個以上の二重結合または三重結合を有するC3～C6アルキレン基または-CH<sub>2</sub>CR<sub>4</sub>=CH-基(R<sub>4</sub>はC1～C4アルコキシ基)；nは0～3を示す]で示されるビペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩の1つ以上を有効成分として含有することを特徴とするアレルギー疾患治療剤。

【請求項5】 請求項2に記載のビペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩の1つ以上を有効成分として含有することを特徴とする請求項4記載のアレルギー疾患治療剤。

【請求項6】 請求項2および3に記載のビペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩の1つ以上を有効成分として含有することを特徴とする気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚疾患、じん麻疹の予防薬または治療剤。

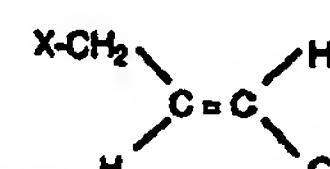
【請求項7】 一般式 :

【化3】



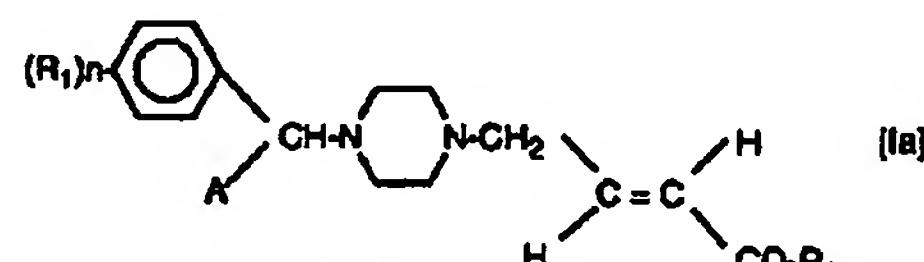
で示される化合物と、一般式 :

【化4】



で示される化合物を反応させることを特徴とする、一般式 :

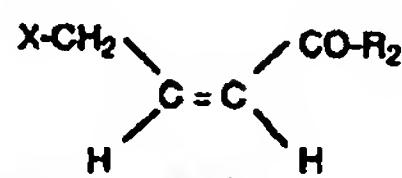
【化5】



[上記各式中、Xは脱離基であり、R<sub>1</sub>、A、R<sub>2</sub>およびnは請求項1と同意義である]で示されるビペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理学的に許容しうる塩の製造法。

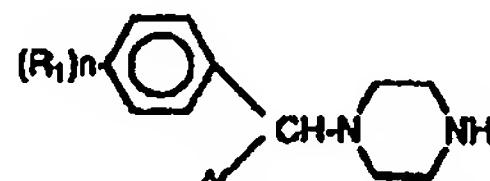
【請求項8】 一般式:  $X-CH_2-C\equiv C-COO-R_2$   
で示される化合物をリンドラー触媒の存在下で接触還元して得られる一般式:

【化6】



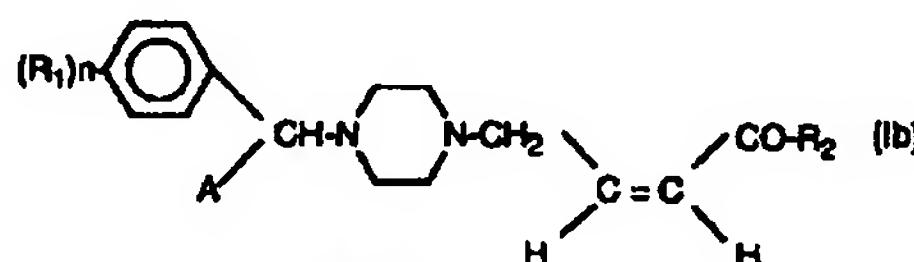
で示される化合物を、一般式:

【化7】



で示される化合物と反応させることを特徴とする、一般式:

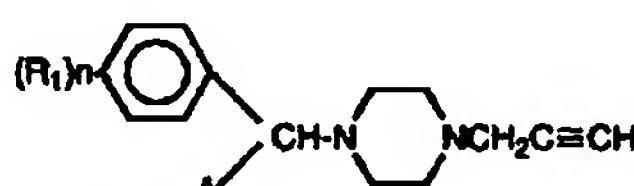
【化8】



[上記各式中、Xは脱離基であり、R<sub>1</sub>、A、R<sub>2</sub>およびnは請求項1と同意義である]で示されるビペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理学的に許容しうる塩の製造法。

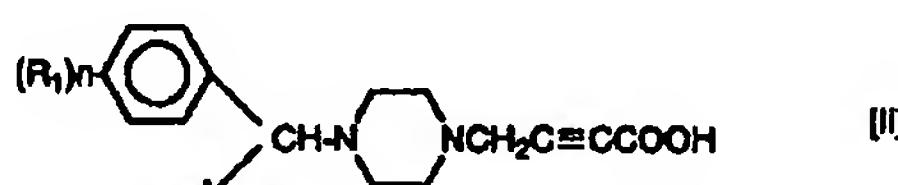
【請求項9】 一般式:

【化9】



で示される化合物にアルキルリチウムの存在下で炭酸ガスを反応させて得られる一般式:

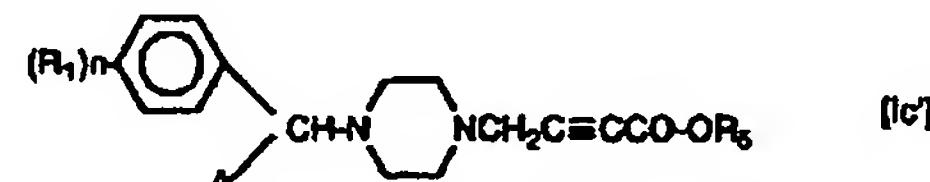
【化10】



で示される化合物を、一般式: R<sub>5</sub>-OH  
[式中、R<sub>5</sub>はメチル、エチル、n-ブロピル、iso-ブロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、iso-ペンチル、sec-ペンチル、n-ヘプチル、i

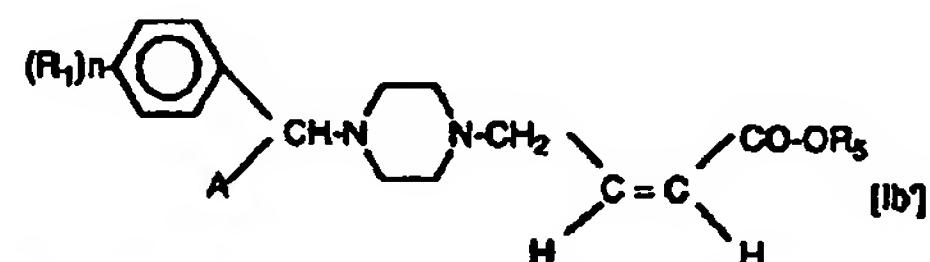
so-ヘプチル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、エトキシプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-R<sub>6</sub>基(R<sub>6</sub>は3, 4-メチレンジオキシフェニルまたは3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、nは0~3)を表す]で示される化合物と反応させて、一般式:

【化11】



で示される化合物を合成し、さらにリンドラー触媒の存在下で接触還元することを特徴とする、一般式:

【化12】



[上記各式中、R<sub>1</sub>、A、R<sub>2</sub>およびnは請求項1と同意義である]で示されるビペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理学的に許容しうる塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

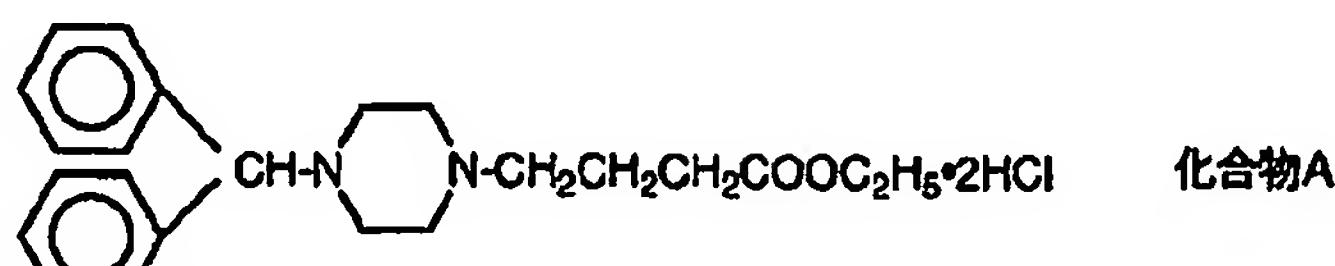
【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗ヒスタミン作用が弱いにもかかわらず優れた抗アレルギー作用を有し、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚疾患、じん麻疹等の治療剤として有用な新規ビペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理学的に許容しうる塩に関するものである。

【0002】

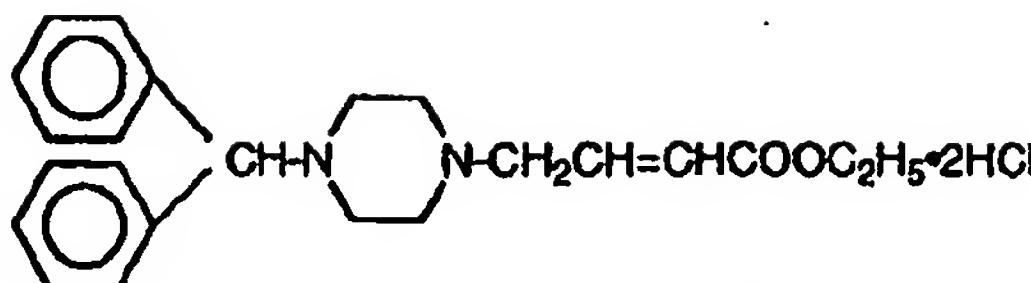
【従来の技術および発明が解決しようとする課題】従来、抗アレルギー作用、抗喘息作用等を有する化合物は、数多く知られている。本発明と類似したビペラジン誘導体としては、例えば、特開平3-246287号公開公報に、下記化合物(A)等が抗アレルギー剤および抗喘息薬として有用であると記載されているがその効力については記載されていない。

【化13】



また、特開昭59-62577号に、式:

【化14】



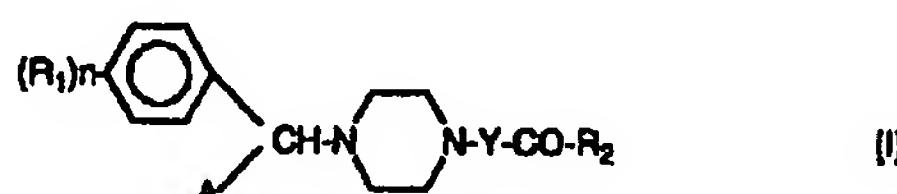
で示される4-(ジフェニルメチル)-1-ビペラジニル-(2-ブテン酸)エチルエステルが心臓血管の製薬組成物として有用であると報告されている。しかしながら、本発明化合物のような構造を有し、且つ、同一薬理作用を有するものは知られていない。

【0003】これまでに数多くの抗ヒスタミン剤が開発され、アレルギー性の皮膚疾患や鼻炎等の治療薬に用いられているが、強い抗ヒスタミン作用の副作用として、中枢抑制作用由来の眠気や鎮静等の症状を有する欠点を持っていた。これらの欠点を克服する方向で、これまで種々の研究がなされてきているが、未だ充分とは言えないのが現状である。本発明者らは、前述の事情を鑑み鋭意研究した結果、優れた抗アレルギー作用を有し、対照薬に比べて抗ヒスタミン作用が弱く、且つ既存薬に比べて低毒性であり、合成が極めて容易である新規なビペラジン不飽和脂肪酸誘導体を見出し、本発明を完成した。

#### 【0004】

【発明の構成】すなわち、本発明のビペラジン不飽和脂肪酸誘導体は、次の一般式[1]：

#### 【化15】



[式中、R<sub>1</sub>はH、C1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub>；R<sub>2</sub>は-OH、C1～C8アルコキシ基、C3～C6シクロアルキル-C1～C4アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基、C1～C4アルコキシ-C1～C4アルコキシ基、C1～C4ヒドロキシアルコキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、4-N-ジフェニルメチルビペリジニルオキシ基、C1～C4アルキルアミノ基、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>基(R<sub>3</sub>はフェニル環上にC1～C4アルキルアミノ基、C1～C4アルコキシ基またはメチレンジオキシ基から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基)；Aはフェニル基、1または2-ナフチル基、2-チエニル基または2-ピリジル基から選ばれる芳香環基であって、これらの芳香環基は環上にC1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、-CF<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>または-NHCOCH<sub>3</sub>から選ばれる置換基を有してもよい；Yは少なくとも1個以上の二重結合または三重結合を有するC3～C6アルキレン基または-CH<sub>2</sub>CR<sub>4</sub>=CH-基(R<sub>4</sub>はC1～C4アルコキシ基)；nは0～3を示す]で示される新規なビペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理学的

に許容しうる塩に関するものである。

【0005】本発明の前記一般式[1]中、R<sub>1</sub>で示される、C1～C4アルキル基としてはメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル基；C1～C4アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、n-ブロボキシ、iso-ブロボキシ、n-ブトキシ基；ハロゲンとしては塩素、臭素、フッ素、ヨウ素が挙げられる。R<sub>2</sub>で示される、C1～C8アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、n-ブロボキシ、iso-ブロボキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、iso-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、iso-ヘキシルオキシ；C3～C6シクロアルキル-C1～C4アルコキシ基としてはシクロプロピルメチルオキシ；C3～C6シクロアルキルオキシ基としてはシクロヘキシルオキシ基；C1～C4アルコキシ-C1～C4アルコキシ基としてはメトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロボキシ、エトキシプロボキシ基；C1～C5ヒドロキシアルコキシ基としては-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH基；C1～C4アルキルアミノ基としてはメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、iso-プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基が挙げられる。

【0006】R<sub>2</sub>で示される、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>中のR<sub>3</sub>で示されるC1～C4アルキルアミノ基としてはメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、iso-プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基；C1～C4アルコキシあるいはメチレンジオキシ基で置換されていてもよいフェニル基としては3,4-メチレンジオキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル基が挙げられる。Aで示される、C1～C4アルキル基で置換されたフェニル基としてはp-メチルフェニル、m-メチルフェニル、o-メチルフェニル、p-トリフルオロメチルフェニル、m-トリフルオロメチルフェニル基；C1～C4アルコキシ基で置換されたフェニル基としてはp-メトキシフェニル、m-メトキシフェニル、o-メトキシフェニル基；ハロゲンで置換されたフェニル基としてはp-クロロフェニル、m-クロロフェニル、o-クロロフェニル基、p-フルオロフェニル、m-フルオロフェニル、o-フルオロフェニル基が挙げられる。

【0007】Yで示される、二重結合または三重結合を少なくとも1個以上有するC3～C6アルキレン基としては-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>C≡C-、-CH<sub>2</sub>CH=CH-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-、-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-、

#### 【化16】

(E)-CH<sub>2</sub>C(H)=C(H)-、-CH<sub>2</sub>C(H)=C(H)-、(Z)-CH<sub>2</sub>C(H)=C(H)-基が挙げられる。またYで示される-CH<sub>2</sub>CR<sub>4</sub>=CH-中のR<sub>4</sub>で示されるC1～C4アルコキシ基としてはメト

キシ、エトキシ基が挙げられる。

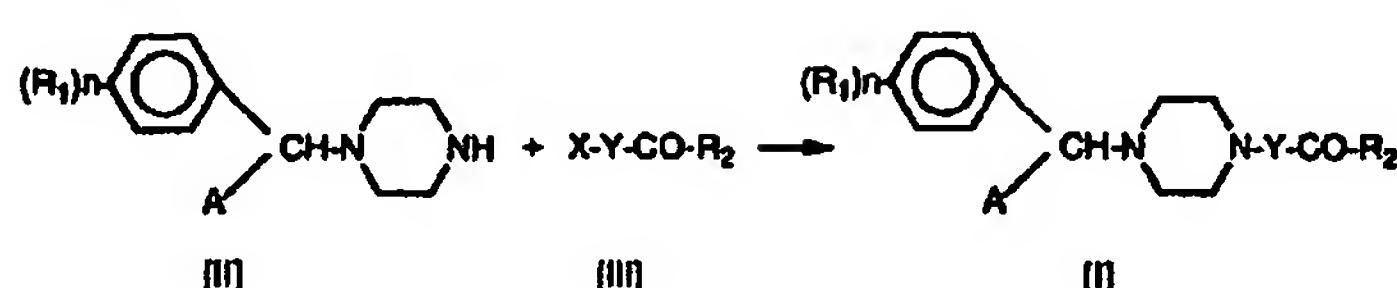
【0008】本発明の前記一般式[Ⅰ]で示される化合物は所望に応じて薬理学的に許容しうる塩に変換することも、また、生成した塩から塩基または酸を遊離させることもできる。本発明の前記一般式[Ⅰ]で示される化合物の薬理学的に許容しうる塩としては、酸付加塩もしくはアルカリ付加塩が提供され、酸付加塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、磷酸等の鉱酸塩、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、シウ酸、乳酸、酒石酸等の有機酸塩が、またアルカリ付加

塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム等の金属塩、アンモニウム塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ピペリジン等の有機塩基の塩が挙げられる。

【0009】なお、一般式[Ⅰ]において、二重結合部分に基づくE、Z配位異性体および不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在するが、本発明はこれらの立体異性体並びにその混合物をも包含するものである。本発明の前記一般式[Ⅰ]で示される新規なピペラジン不飽和脂肪酸誘導体は次に示す種々の方法により製造することができる。

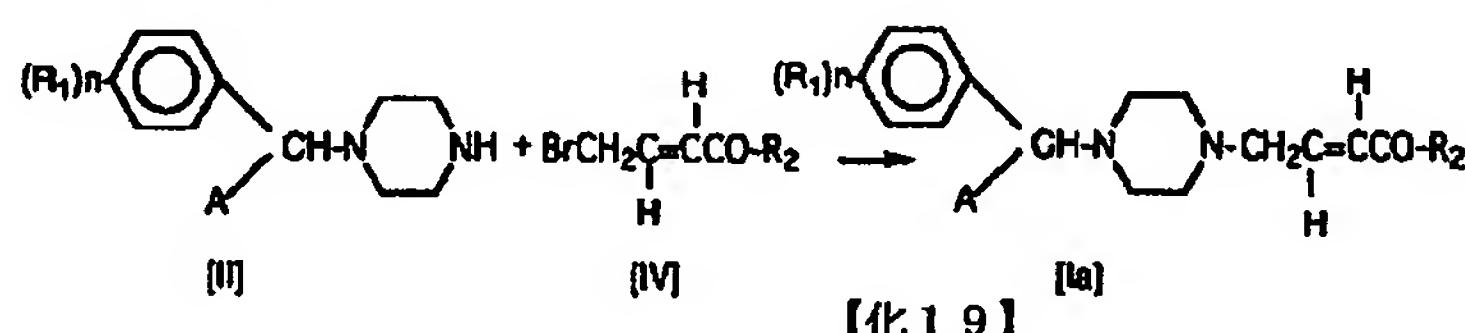
### 【化17】

#### A法



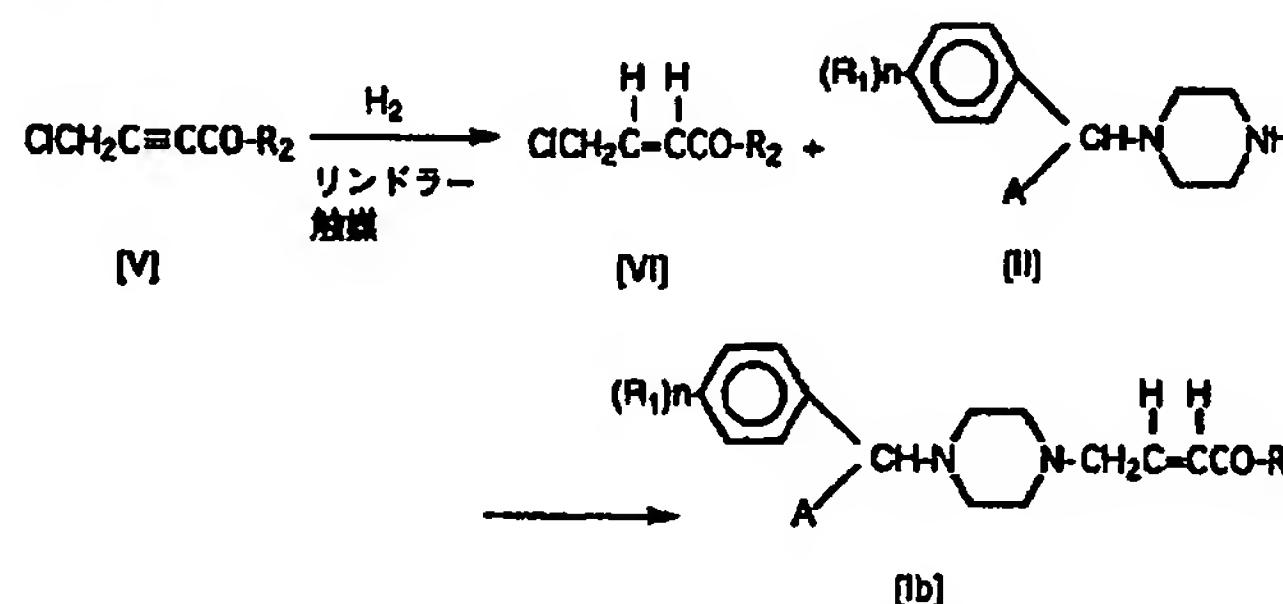
【化18】

#### B法



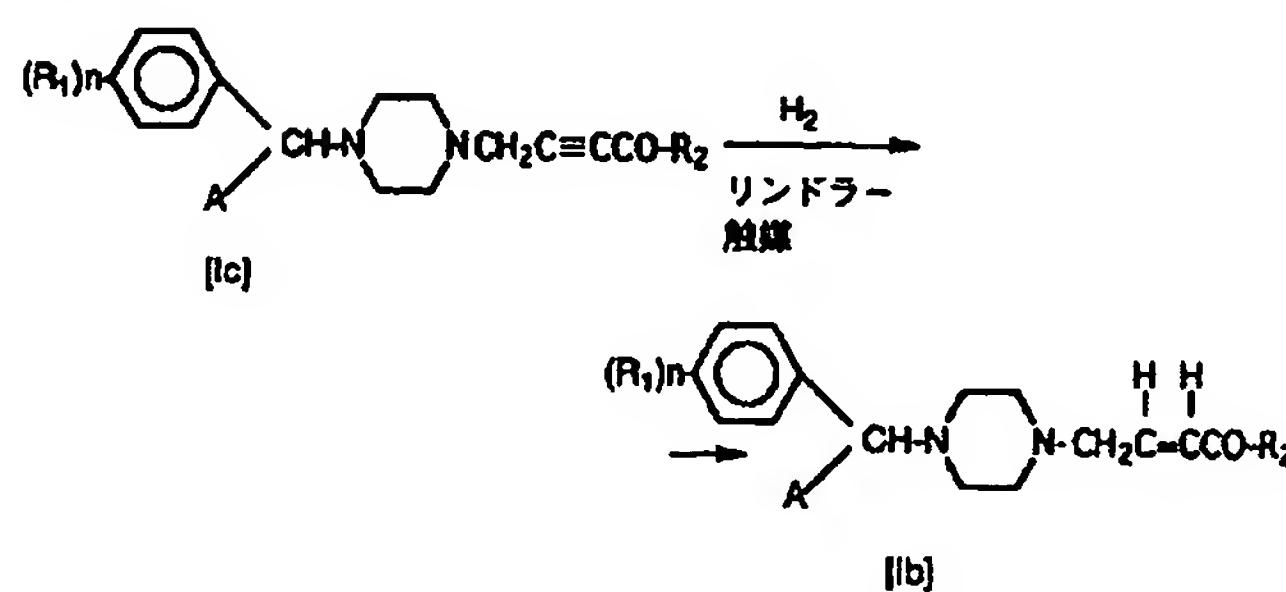
【0010】

#### C法

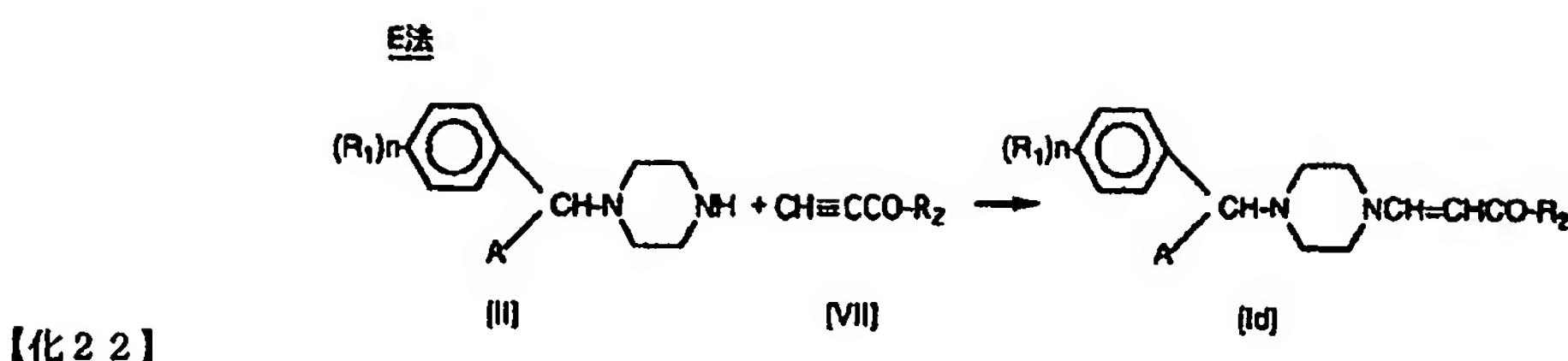


【化20】

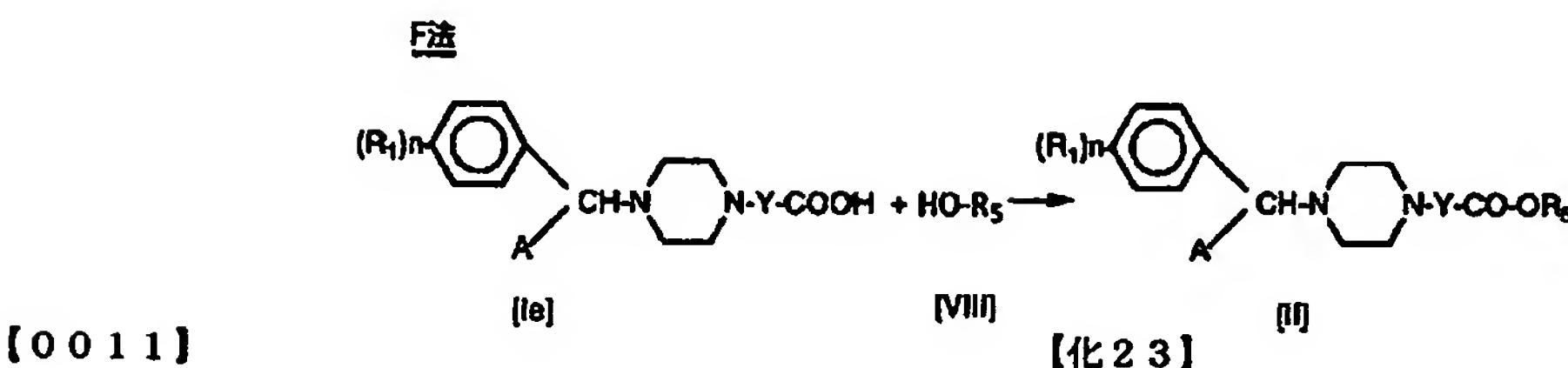
#### D法



【化21】

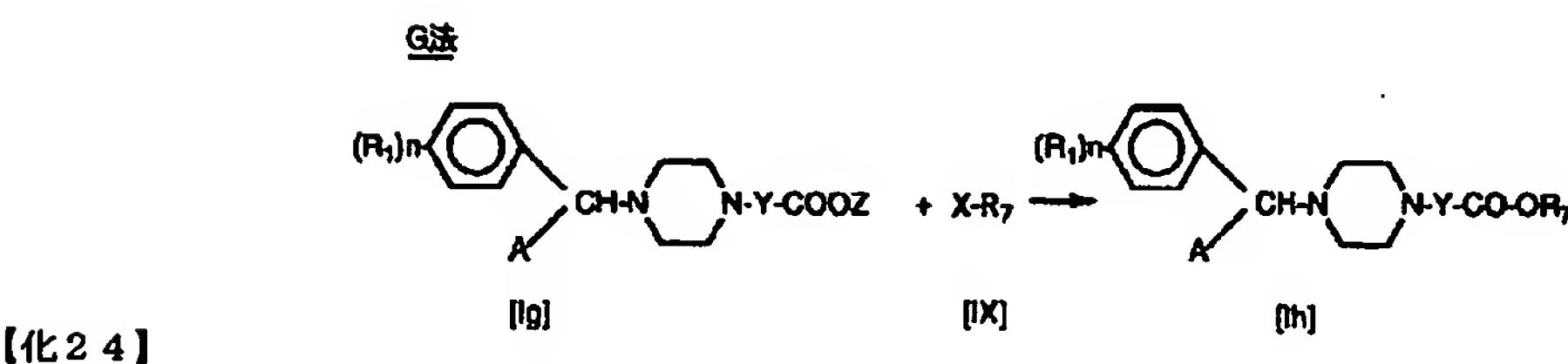


【化22】

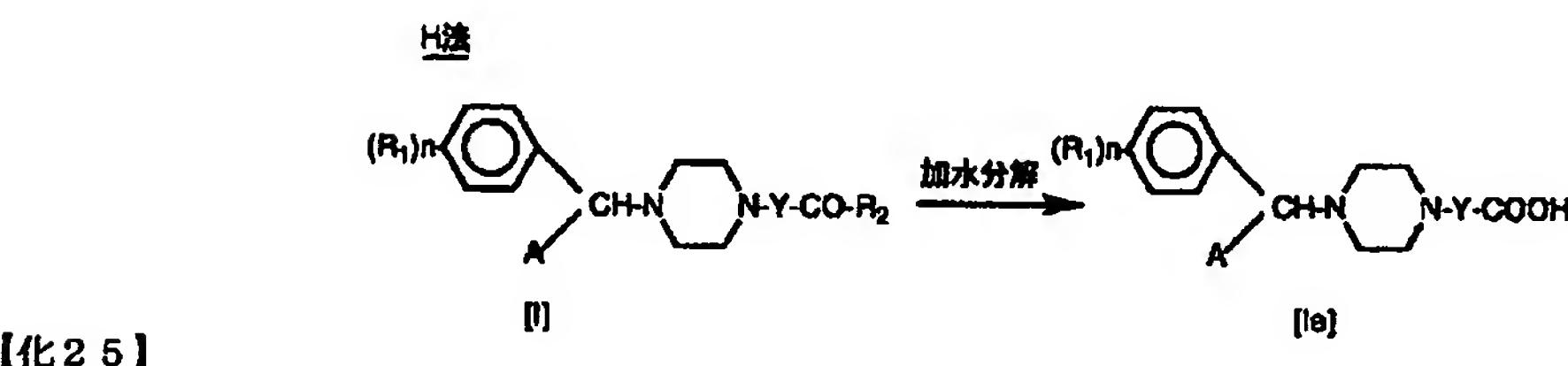


【0011】

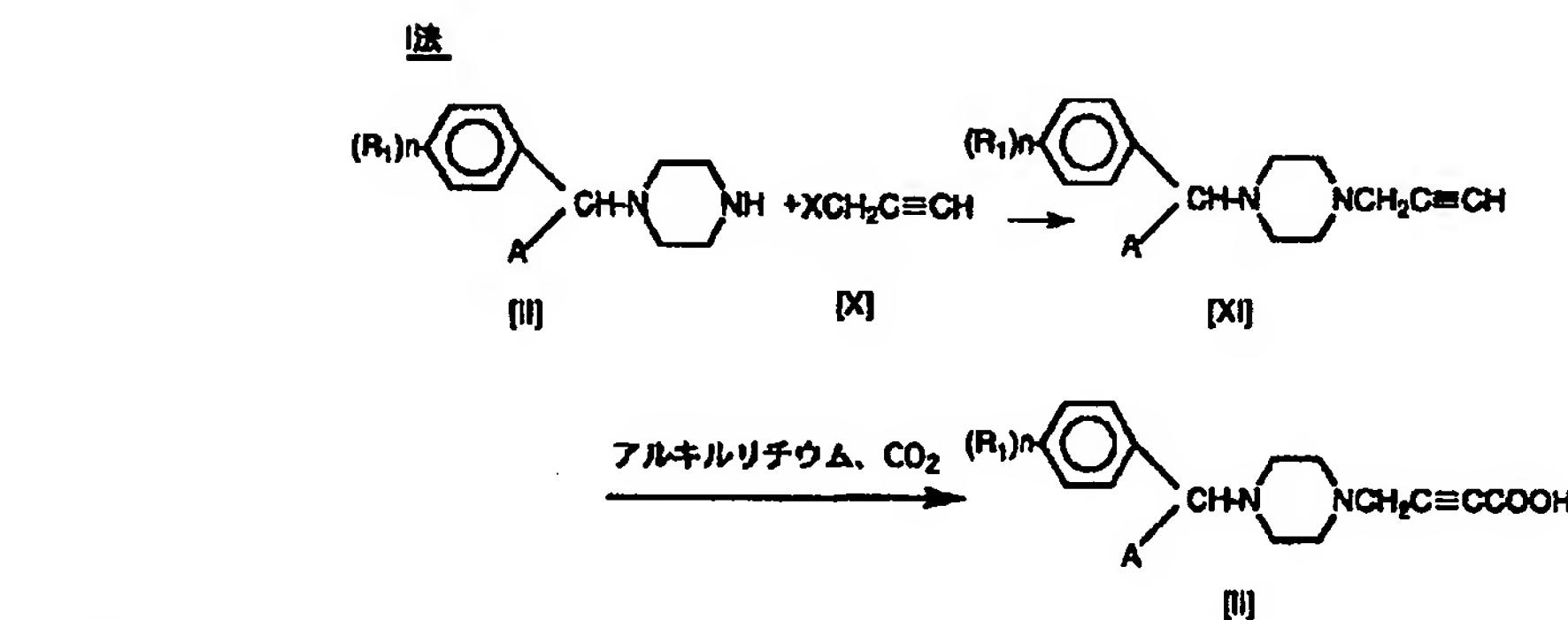
【化23】



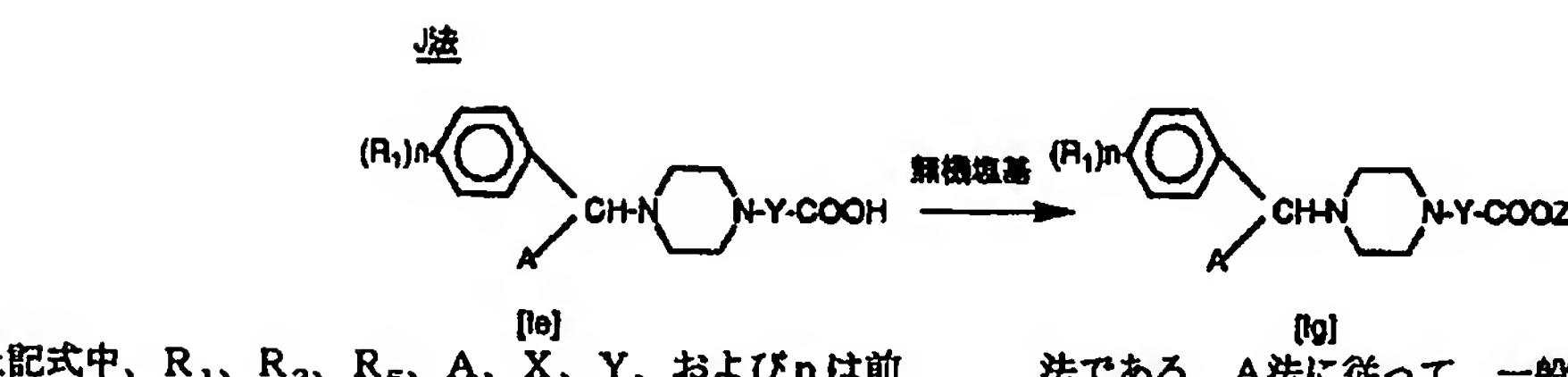
【化24】



【化25】



【化26】



上記式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_5$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $Y$ 、および $n$ は前記と同意義である。

【0012】A法は、本発明の化合物[1]を製造する方

法である。A法に従って、一般式[II]を有するビペラジン誘導体に、一般式[III]で示されるハロゲン化合物を、無溶媒あるいは溶媒中、脱酸剤としての塩基の存

在下で反応させることにより、化合物[ I ]を製造することができる。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-ブロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。また、脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0013】B法は、本発明の化合物[ I a ]を製造する方法である。B法に従って、一般式[ I I ]を有するビペラジン誘導体に、一般式[ I V ]で示されるE配位のハロゲン化合物を、無溶媒あるいは溶媒中、脱酸剤としての塩基の存在下で反応させることにより、化合物[ I a ]を製造することができる。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-ブロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。また、脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0014】C法は、本発明の化合物[ I b ]を製造する方法である。C法に従って、第一工程として一般式[ V ]を有するハロゲン化ブチニ酸誘導体をリンドラー(Lindlar)触媒の存在下で接触還元することにより、一般式[ V I ]を有するZ配位のハロゲン化ブチニ酸誘導体を製造する。本製造法において還元反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-ブロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム等の無極性溶媒が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。本製造法において使用される水素ガスの圧力は、常圧から10気圧までの範囲である。

【0015】第二工程として一般式[ V I ]で示されるZ配位のハロゲン化合物と一般式[ I I ]を有するビペラジン誘導体を、無溶媒あるいは溶媒中、脱酸剤としての塩基の存在下で反応させることにより化合物[ I b ]を製造

することができる。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-ブロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。また、脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0016】D法は、本発明の化合物[ I b ]を製造する他の方法である。D法に従って、一般式[ I c ]で示される化合物をリンドラー触媒の存在下で接触還元することにより、化合物[ I b ]を製造することができる。本製造法において還元反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-ブロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム等の無極性溶媒が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。本製造法において使用される水素ガスの圧力は、常圧から10気圧までの範囲である。

【0017】E法は、前記一般式[ I ]で示される化合物のうち、Yが-CH=CH-である化合物[ I d ]を製造する方法である。E法に従って、一般式[ I I ]を有するビペラジン誘導体に一般式[ VII ]で示されるプロピオール酸誘導体を無溶媒あるいは溶媒中で反応させることにより、化合物[ I d ]を製造することができる。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-ブロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0018】F法は、本発明の化合物[ I f ]を製造する方法である。F法に従って、一般式[ I e ]で示されるビペラジン誘導体またはその酸付加塩と一般式[ V I I I ]で示されるヒドロキシ誘導体を脱水剤としての酸の存在下で反応させることにより、化合物[ I f ]を製造することができる。式[ VIII ]中、R<sub>5</sub>はメチル、エチル、n-ブロピル、iso-ブロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、iso-ペンチル、sec-ペンチル、n-ヘプチル、iso-ヘプチル、シクロプロピルメチ

ル、シクロヘキシル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、エトキシプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、または $-(CH_2)_nCH_2-R_6$ 基( $R_6$ は3,4-メチレンジオキシフェニルまたは3,4,5-トリメトキシフェニル基、 $n$ は0~3)を表す。

【0019】反応方法としては、一般式[I e]とヒドロキシ誘導体の過剰を用いるか、1~2モル当量のヒドロキシ誘導体とその縮合反応を阻害しない無極性溶媒を用いて反応させることができる。本製造法において縮合反応に使用される無極性溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベンゼン系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、エチルエーテル、iso-プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、およびジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。本製造法において縮合反応に使用される脱水剤としての酸としては、稀硫酸、濃硫酸、乾燥塩酸ガス等を用いることができる。

【0020】G法は、本発明の一般式[I h]で示される化合物を製造する方法である。G法に従って、一般式[I g]を有するビペラジン誘導体に一般式[IX]で示されるハロゲン化アルキル誘導体を無溶媒あるいは溶媒中で反応させることにより、化合物[I h]を製造することができる。式[I g]中、Zはナトリウム、カリウム、カルシウム等を、式[IX]中、Xは塩素、臭素、ヨウ素； $R_7$ はメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、iso-ペンチル、sec-ペンチル、n-ヘプチル、iso-ヘプチル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、エトキシプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチルまたは $-(CH_2)_nCH_2-R_6$ 基( $R_6$ は3,4-メチレンジオキシフェニルまたは3,4,5-トリメトキシフェニル基、 $n$ は0~3)を表す。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0021】H法は、一般式[I]で示される化合物のうち、 $R_2$ が $-OH$ である化合物[I e]の製造法である。H法に従って、一般式[I]中、 $R_2$ がC1~C4アル

キル基である化合物を、無溶媒あるいは溶媒中酸または塩基で加水分解することにより、化合物[I e]を製造することができる。本製造法において、加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸等が、また、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等が、反応溶媒としては水、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、反応は、0℃から100℃の範囲で行われる。

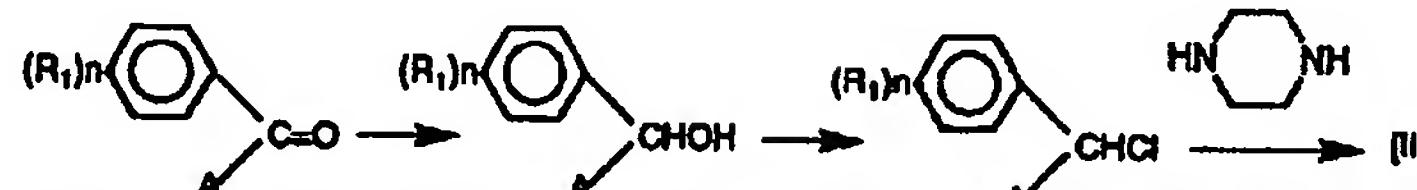
【0022】I法は、本発明の化合物[I i]を製造する方法である。I法に従って、第一工程として、一般式[I i]を有するビペラジン誘導体に一般式[X]で示されるハロゲン化プロピンを、無溶媒あるいは溶媒中、脱酸剤としての塩基の存在下で反応させることにより、一般式[X i]で示されるプロピニルビペラジン誘導体を製造する。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。また、脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。第二工程として、一般式[X i]を有するプロピニルビペラジン誘導体にC1~C4アルキルリチウム、または第二級アミンのリチウムアミドをアルゴンガス、または窒素ガス気流下、無極性溶媒中で反応させ、得られた反応混合物に更に炭酸ガスを反応させることにより化合物[I i]を製造することができる。

【0023】本製造法におけるC1~C4アルキルリチウムとしては、メチルリチウム、エチルリチウム、n-プロピルリチウム、iso-プロピルリチウム、n-ブチルリチウム、iso-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムが挙げられる。また、第二級アミンのリチウムアミドとしては、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。本製造法において縮合反応に使用される無極性溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、n-ヘキサン、エチルエーテル、iso-プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下、好ましくは-78℃から室温の範囲で行われる。

【0024】J法は、本発明の化合物[I g]を製造する方法である。J法に従って、一般式[I e]を有するビペラジン誘導体に無機塩基を反応させることにより、化合物[I g]を製造することができる。一般式[I g]

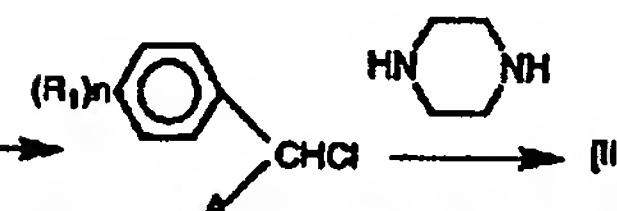
中、Zはナトリウム、カリウム、カルシウム等を示す。本製造法において反応に使用される無機塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、酸性炭酸カリウム、酸性炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム等が挙げられる。

【0025】前記本発明化合物の製造法において出発原



一般式【III】(およびそれに含まれる下記式【IIIa】)で示される化合物は、一部を除き、例えばジャーナル・オブ・ファーマシュウティカル・サイエンス(Journal of Pharmaceutical Science)第67巻、900頁、1978年等に記載される化合物であり、次の反応式で示される方法により製造することができる。

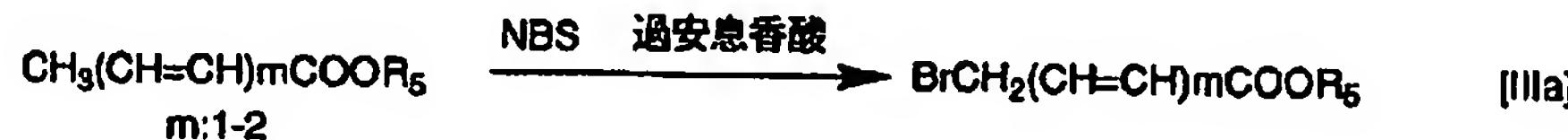
【化27】



1頁、1951年等に記載される化合物であり、次の反応式で示される方法により製造することができる。

【化28】

1法



【化29】

2法

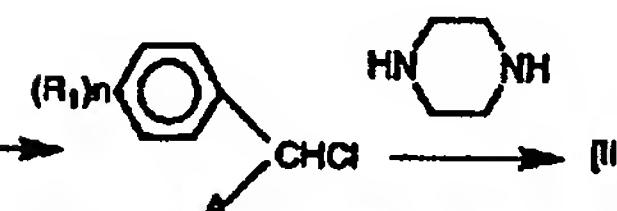


上記第1法における式【IIIa】中、 $\text{R}_5$ は前記に同じものを表し、また第2法中、Qはメタノール、エタノール、n-ブロパノール、iso-ブロパノール、n-ブタノール、iso-ブタノール、sec-ブタノール、n-ペントノール、iso-ペントノール、sec-ペントノール、n-ヘプタノール、iso-ヘプタノール、シクロプロピルメタノール、シクロヘキサノール、メトキシエタノール、メトキシブロパノール、エトキシエタノール、エトキシブロパノール、2-ヒドロキシエタノール、3-ヒドロキシブロパノール、4-ヒドロキシブタノール、5-ヒドロキシペントノール、2,3-ジヒドロキシブロパノール、または $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-\text{R}_6$ 基( $\text{R}_6$ およびnは前記に同じ)などのアルコール類またはアンモニア、メチルアミン、エチルアミン、n-プロピルアミン、iso-プロピルアミンなどのアミン類を表す。

【0026】本発明の前記一般式【I】で示される新規なビペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理学的に許容しうる塩は、抗ヒスタミン作用が弱いにも係わらず、抗アレルギー作用に優れており、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚疾患、じん麻疹等の治療剤として有用である。しかも、本発明の化合物は抗菌作用も合わせ有しており、アレルギー性疾患、とくにアトピー性皮膚炎では、その病状が、通常、赤斑、搔痒、崩壊、湿潤、感染、重症化と進行して行くため、抗菌作用を合わせ有する本発明の化合物は抗アレルギー剤として、臨床上きわめて有用である。本発明化合物を薬剤と

料として用いられる前記一般式【II】で示される化合物は、一部を除き、例えばジャーナル・オブ・ファーマシュウティカル・サイエンス(Journal of Pharmaceutical Science)第67巻、900頁、1978年等に記載される化合物であり、次の反応式で示される方法により製造することができる。

【化27】



1頁、1951年等に記載される化合物であり、次の反応式で示される方法により製造することができる。

【化28】

して使用する際の投与形態としては、経口、非経口のいずれにおいても投与できる。経口投与剤の剤型としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤およびシロップ剤等が挙げられ、非経口投与剤の剤型としては、例えば、注射剤、噴霧剤、点眼剤、貼付剤および坐剤等が挙げられる。これらの製剤の調製には薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加えることができ、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤および色素等が用いられる。

【0027】経口剤においては、賦形剤として、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース等；崩壊剤、崩壊補助剤として、カルボキシメチルセルロース、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム等；結合剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン等；滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウム、タルク；コーティング剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等が使用できる。一方、注射剤においては、水性あるいは用時溶解形注射剤を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤として、注射用水、生理食塩液、プロピレングリコール等；等張化剤として、ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等；pH調製剤として、無機酸、有機酸または無機塩基、有機塩基等の製剤用成分を使用できる。本発明化合物の治療患者への投与量は、経口投与で通常成人の場合1日0.1mg～300mgであるが、

年齢、症状等により適宜増減することができる。

#### 【0028】

【実施例】以下に参考例および実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

##### 参考例1

4-ブロモブテン酸iso-プロピルアミドの製造

i) 4-ブロモブテン酸: 10.57 g (0.055モル) の4-ブロモブテン酸エチルエステルの20m1無水エタノール溶液を-15℃に冷却し、攪拌下、20m1の5N-KOH水溶液を徐々に滴下し、1.5時間攪拌する。更に0℃で2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、残渣をエーテルで洗浄し、水層を、冷却下、10%稀硫酸で酸性とし、エーテルで抽出、乾燥し、溶媒を留去し、残留物に無水硫酸マグネシウムを添加後、温リグロインで振搾し、上澄みをデカント分取する。この操作を数回繰り返し、全てを合わせ冷却し、目的物のプリズム状晶、融点63-69℃、収量3.4 g (37.5%)を得る。

NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) ppm 3.91-4.25 (m, 2H)、5.80-6.33 (d, J=15H, 1H)、6.82-7.41 (m, 1H)、9.55 (s, 1H)。

質量分析 EI-MS m/z 164 (M<sup>+</sup>)

CI-MS m/z 165 (M<sup>+</sup>+1)。

【0029】ii) 4-ブロモブテン酸クロライド: 8.46 g (0.051モル) の4-ブロモブテン酸の1.5m1の無水クロロホルム溶液を冷却下、5.4m1 (0.077モル) の塩化チオニルを滴下し、1.5時間加熱還流する。反応混合物を減圧蒸留し、目的物の黄色油状物、沸点82-87℃/21mmHg、収量4.16 g (49%)を得る。

iii) 4-ブロモブテン酸iso-プロピルアミド: 0.83 g (0.013モル) のiso-プロピルアミン、1.9m1 (0.013モル) のトリエチルアミン、4m1の無水クロロホルム溶液に氷冷下、25 g (0.014モル) の4-ブロモブテン酸クロライドの8m1無水クロロホルム溶液を徐々に滴下し、室温で5時間加熱還流する。反応液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム) に付し、目的物の淡黄白色プリズム状晶、融点67-70℃、収量2.04 g (76.4%)を得る。

#### 【0030】参考例2

[(4-アセトアミノフェニル) フェニルメチル] ピペラジンの製造

i) 4-アセトアミノベンゾフェノン: 10 g (0.051モル) の4-アミノベンゾフェノンと当モルのトリエチルアミンを50m1の無水クロロホルムに懸濁させ、氷冷下4.4 g (0.056モル) の塩化アセチルの

20m1無水クロロホルム溶液を滴下し、そのまま室温で一晩攪拌する。反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、13.81 g (定量的) の淡黄色結晶を得る。得られる粗結晶を酢酸エチルエステルから再結晶し7.87 g (64.5%)、融点142-148℃の目的物を得る。

ii) 4-アセトアミノベンズヒドロール: 7.87 g (0.033モル) の4-アセトアミノベンゾフェノンを無水エタノールに懸濁させ、当モルの水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ加え室温で3.5時間攪拌する。反応終了後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルエステルに溶解、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、目的物の4-アセトアミノベンズヒドロール8.15 g (定量的)、融点126-132℃の淡黄色結晶を得る。

【0031】iii) (4-アセトアミノフェニル) フェニルメチルクロリド: 1.2 g (0.005モル) の4-アセトアミノベンズヒドロールを無水クロロホルムに溶解し氷冷下0.55m1 (0.0075モル) の塩化チオニルを滴下し1.5時間還流する。反応終了後、溶媒を留去し、未精製のまま次の反応に使用する。

iv) [(4-アセトアミノフェニル) フェニルメチル] ピペラジン: 2.58 g (0.03モル) の無水ピペラジンと当モルのトリエチルアミンを12m1の無水クロロホルムに懸濁させ、氷冷下1.29 g (0.005モル) の4-アセトアミノベンズヒドリルクロリドの13m1無水クロロホルム溶液を滴下し、そのまま室温で一晩攪拌する。反応終了後、反応液を水洗し、5%塩酸で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、1.47 g (95%) の淡黄色アモルファスの目的物を得る。

NMR δ (CDCl<sub>3</sub>) ppm 2.07 (s, 3H)、2.18-3.25 (m, 9H)、4.20 (s, 1H)、6.95-7.68 (m, 9H)、8.02 (s, 1H)。

質量分析 EI-MS m/z 309 (M<sup>+</sup>)

CI-MS m/z 310 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 【0032】参考例3

6-ブロモ-2,4-ヘキサジエン酸エチルエステルの製造

32.4 g (0.23モル) のソルビン酸エチルエステル、40.6 g (0.228モル) のN-ブロモスクシンイミド(NBS)と0.53 g の過酸化ベンゾイルを140m1のベンゼンに懸濁させ20時間還流する。反応溶液を冷却後水洗し、ベンゼン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチルエステル: ヘキサン=1:50) に付し、10.45 g (26.8%) の淡黄色油状物を得る。

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.15-1.50 (t, J=6.6 Hz, 3H)、3.97-4.45 (m, 4H)、5.80-6.49 (m, 3H)、7.05-7.53 (m, 1H)。

質量分析 EI-MS m/z 218 (M<sup>+</sup>)  
CI-MS m/z 219 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 【0033】参考例4

1-(ジフェニルメチル)-4-(2-プロピニル)ビペラジンの製造  
2.52 g (0.010モル)の1-(ジフェニルメチル)ビペラジンおよび1.01 g (0.010モル)のトリエチルアミンを40m1のメタノールに溶解させ、室温下で1.19 g (0.010モル)の3-ブロモ-1-プロピンを加える。反応溶液を4時間還流し、冷後濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解し水洗する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン) に付し、目的画分を濃縮し、得られた粗結晶を2-ブロバノールで再結晶し、1.67 g (58%)、融点88-90°Cの目的物を得る。

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm 2.22 (t, J=2.4 Hz, 1H)、2.35-2.64 (m, 8H)、3.25 (d, J=2.4 Hz, 2H)、4.23 (s, 1H)、7.10-7.51 (m, 10H)。

質量分析 EI-MS m/z 290 (M<sup>+</sup>)  
CI-MS m/z 291 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 【0034】参考例5

1-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-(2-プロピニル)ビペラジンの製造  
14.3 g (0.050モル)の1-(4-クロロベンズヒドリル)ビペラジンおよび5.56 g (0.055モル)のトリエチルアミンを200m1のベンゼンに溶解させ、氷冷下で6.54 g (0.055モル)の3-ブロモ-1-プロピンを加える。反応溶液を1時間還流させ、冷後濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させて水洗する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン: メタノール=50:1) に付し、13.6 g (84%)の黄色油状物として目的物を得る。

NMR  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ppm 2.18 (t, J=2.4 Hz, 1H)、2.34-2.58 (m, 8H)、3.20 (d, J=2.4 Hz, 2H)、4.12 (s, 1H)、7.02-7.35 (m, 9H)。

#### 【0035】実施例1 (A法)

4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ビペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステル・2塩酸塩 (化合物番号5) の製造

4.3 g (0.015モル)の1-(4-クロロベンズヒドリル)ビペラジンを40m1のベンゼンに懸濁させ、

5.01 g (0.02モル)の4-ブロモクロトン酸エチルと当モルのトリエチルアミンを加え、5時間還流する。反応液を冷却、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム: メタノール=100:1) に付し、4.67 g (78.1%)の黄色油状物を得る。得られる油状物を塩酸メタノール (16%) により塩酸塩とし、得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、融点191-196°C、収量2.84 g (47.5%)で目的物を得る。

#### 【0036】実施例2 (B法)

(E)-4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ビペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステル・2塩酸塩 (化合物番号83) の製造  
28.5 g (0.25モル)の(E)-2-ブテン酸エチルエステル、44.5 g (0.25モル)のN-ブロモスクシンイミド、0.1 gの過酸化ベンゾイル、および100m1の乾燥ベンゼンの混合物を6時間還流させる。冷後濾過し、濾液を0.5%硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で続けて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮する。得られる残留物を蒸留することにより、沸点84-85°C/10mmHg、29.8 g (62%)の(E)-4-ブロモ-2-ブテン酸エチルエステルを得る。次に、8.6 g (0.03モル)の1-(4-クロロベンズヒドリル)ビペラジンを50m1のベンゼンに懸濁させ、6.36 g (0.033モル)の(E)-4-ブロモ-2-ブテン酸エチルエステルと当モルのトリエチルアミンを加え、1時間還流する。反応液を冷却、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン: メタノール=30:1) に付し、得られる黄色油状物を塩酸メタノール (16%) により塩酸塩とし、得られる粗結晶を2-ブロバノールから再結晶させ、融点196-200°C、収量5.76 g (41%)で目的物を得る。

#### 【0037】実施例3 (C法)

(Z)-4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ビペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステル・マレイン酸塩 (化合物番号95) の製造  
14.6 g (0.1モル)の4-クロロ-2-ブチン酸エチルエステルを100m1のアセトンに溶解させ、1.1 gのリンドラー触媒存在下、18時間1atmの水素圧力下常温において接触水素化還元反応を行う。反応終了後、濾過し、濾液を濃縮させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン: アセトン=30:1) に付し、(Z)-4-クロロ-2-ブテン酸エチルエステル4.98 gを無色油状物として得る。この化合物は、これ以上精製せずに次の反応に用いる。この化合物1.48 g (0.01モル)および1.43 g (0.005モル)の1-(4-クロロベンズヒ

ドリル) ピペラジンを 30 ml のベンゼンに溶解させ、1.01 g (0.01 モル) のトリエチルアミンおよび 1 滴の DMF 存在下、12 時間還流させる。冷後濾過し、濾液を濃縮させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン: メタノール = 50:1) に 2 回付し、0.43 g の黄色油状物を得る。この化合物を常法によりマレイン酸塩とし、酢酸エチルエステル/メタノールで 2 回再結晶させることにより、融点 164-166°C、白色結晶の目的物を 0.09 g 得る。

#### 【0038】実施例 4 (D 法)

(2) 4-[4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステル・マレイン酸塩 (化合物番号 95) の製造  
2.41 g (0.0067 モル) の 4-[4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステルを 50 ml のアセトンに溶解させ、0.16 g のリンドラー触媒の存在下、1 atm の水素圧力下、常温で接触水素化還元反応を行う。7 時間後に反応を終了させ、反応溶液を濾過し、濾液を濃縮させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン: メタノール = 50:1) に付し、淡黄色油状物を得る。このものを常法によりマレイン酸塩とし、酢酸エチルエステル/メタノールで 2 回再結晶させることにより、融点 164-166°C、0.81 g (26%) の目的物を得る。

#### 【0039】実施例 5 (E 法)

3-[4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-プロパン酸エチルエステル (化合物番号 1) の製造  
2.87 g (0.01 モル) の 1-(4-クロロベンズヒドリル) ピペラジンを 7 ml のエタノールに溶解し、氷冷下 1.29 g (0.013 モル) のプロピオール酸エチルと 7 ml のエタノール混液を滴下する。しばらく放置し析出してくる結晶を濾取し 2.5 g (65.8%) の白色結晶を得る。得られる粗結晶をエタノールから再結晶し融点 106-108°C、収量 1.95 g (51.3%) で目的物を得る。

#### 【0040】実施例 6 (F 法)

4-[4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸 iso-プロピルエステル・2 塩酸塩 (化合物番号 7) の製造  
1 g (0.003 モル) の 4-[4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸を 100 ml の iso-プロパノールに溶解し、氷冷下 1 ml の濃硫酸を滴下し一晩還流する。溶媒を少量残して減圧留去し、残渣に水を加え炭酸ナトリウムで中和しエーテルで抽出する。エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、1.1 g (定量的) の淡黄色油状物を得る。得られる油状物を塩酸メタノール溶液

(9.9%) により塩酸塩とし、得られる粗結晶をエタノールから再結晶し融点 195-199°C、収量 0.71 g (64.5%) で無色針状晶の目的物を得る。

#### 【0041】実施例 7 (G 法)

4-[4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸 3-ヒドロキシプロピルエステル・2 塩酸塩 (化合物番号 17) の製造  
1.17 g (0.003 モル) の 4-[4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸ナトリウム塩を 15 ml の無水エタノールに溶解し 0.27 ml (0.003 モル) の 3-ブロモ-1-ブロバノールを加え 70 時間還流した。溶媒留去した後残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗、乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム: メタノール = 50:1) に付し、0.32 g (25%) の黄色油状物を得る。得られる油状物を塩酸メタノール (9.9%) により塩酸塩とし、0.28 g (21.9%) で淡黄色アモルファスの目的物を得る。

#### 【0042】実施例 8 (H 法)

4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸 (化合物番号 56) の製造  
4.4 g (0.012 モル) の 4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステルを 43 ml の 5% 塩酸に溶解し、2.5 時間還流する。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で pH 7.2 に調製しクロロホルムで抽出する。クロロホルム層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム: メタノール = 10:1) に付し、1.68 g (42%) の白色結晶を得る。得られる粗結晶をメタノールから再結晶し融点 108-110°C、収量 1.07 g (26.7%) で目的物を得る。

#### 【0043】実施例 9 (I 法)

4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸 (化合物番号 57) の製造  
1.45 g (0.005 モル) の 1-(ジフェニルメチル)-4-(2-ブロピニル) ピペラジンを 50 ml の無水エーテルに溶解させ、窒素置換下 -78°C において n-ブチルリチウム・n-ヘキサン溶液 (1.6 M) を 3.8 ml (0.006 モル) 滴下する。30 分間そのまま攪拌後、炭酸ガスを過剰量注入させ、ゆっくり室温まで昇温させる。30 ml の水を注意深く加え、エーテルで洗浄後、水層を分取する。水層を 10% 塩酸水溶液で弱酸性にし、ジクロロメタンで 2 回抽出する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を濃縮し、残渣をエタノール-メタノール混合溶媒で再結晶させることにより融点 112-115°C、0.82 g (49%)、白色プリズム晶の目的物を得る。

#### 【0044】実施例 10 (J 法)

4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸・ナトリウム塩(化合物番号60)の製造

0.2 g (0.0005モル)の4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸を8 mlのエタノールに加熱溶解し、冷却後当モルの水酸化ナトリウムのエタノール溶液2 mlを

濾紙を通して滴下する。溶媒を留去することで融点214-222°C、収量0.23 g(定量的)の白色結晶を得る。

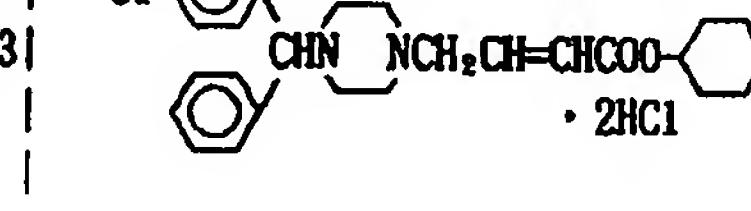
【0045】前記実施例に記載した方法と同様な方法を用い、次の表に示す化合物を製造する。

【表1】

化 合 物 No	構造式	融点 (°C)	H' NMR EtOH	質量 分析値 CI <sub>m/z</sub> EI <sub>m/z</sub>
1		106-108	1.1-1.35(t, 3H), 2.25-2.61(m, 4H), 3.05-3.40(m, 4H), 3.91(m, 1H)	384 385
2		171-175	2.45(s, 8H), 3.0-3.3(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.25(s, 1H), 5.1(m, 1H)	350 351
3		170-175	1.1-1.4(t, 3H), 2.95(s, 8H), 3.05-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(t, 1H), 5.1(q, 3H), 5.85-6.15(d, 1H), 5.7-7.2(m, 1H), 7.2-7.6(m, 10H)	364 365
4		147-151	2.45(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.2(s, 1H), 5.8(m, 1H)	384 385
5		191-196	1.2-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.3(d, 2H), 4.05-4.45(t, 1H), 5.1(q, 3H), 5.85-6.25(d, 1H), 6.6-7.1(m, 1H), 7.15-7.60(m, 9H)	399 (M <sup>+</sup> +1) 399
6		186-189	0.8-1.05(t, 3H), 1.5-2.0(m, 2H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(t, 1H), 5.8-6.1(m, 1H), 6.5-7.5(m, 9H)	412 413 iso-PrOH
7		172-176	1.1-1.4(t, 6H), 2.5(s, 8H), 3.05-3.30(d, 2H), 4.25(s, 1H), 4.85-5.30(m, 1H), 5.75-6.15(d, 1H), 6.7-7.15(m, 1H), 7.35(m, 9H)	412 413 MeOH

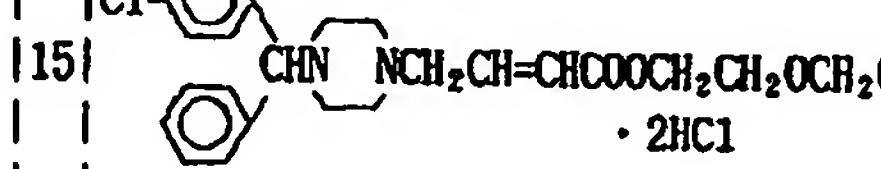
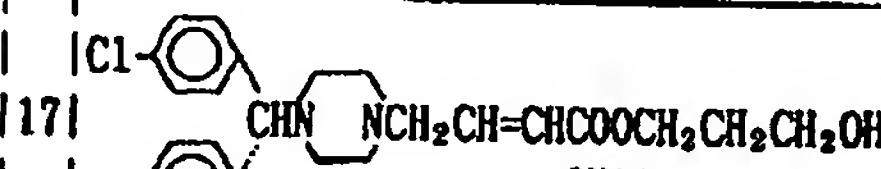
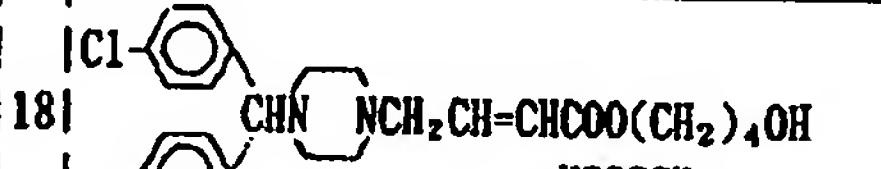
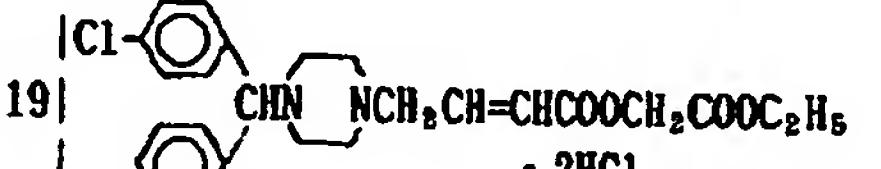
【0046】

【表2】

化 合 物 No	構造式	融点 (°C)	H' NMR 再結晶 溶媒	質量 分析値 Clm/z Elm/z
8		108-110	10.8-2.0(m, 7H), 2.45(s, 8H) 170-175, 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(t, 1H), 5.8-6.1(m, 1H), 6.6-7.5(m, 10H)	426 427
9		132-137	0.9-1.0(d, 6H), 1.5-2.1(m, 1H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.1(m, 1H), 6.7-7.5(m, 9H)	426 427
10		154-159	0.9-2.0(m, 9H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.1(d, 2H), 4.0-4.3(t, 1H), 4.3(s, 1H), 5.7-6.0(m, 1H), 6.5-7.5(m, 9H)	440 441
11		130-135	0.9-1.0(d, 6H), 1.5-2.0(m, 1H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(t, 2H), 4.3(s, 1H), 5.8-6.05(m, 1H), 6.6-7.5(m, 9H)	440 441
12		125-130	0.2-1.5(m, 5H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 3.95-4.05(t, 2H), 4.3(s, 1H), 5.9-6.2(m, 1H), 6.7-7.5(m, 10H)	424 425
13		146-152	1.0-2.1(m, 10H), 2.2(s, 1H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.25(d, 2H), 4.2(s, 1H), 5.7-6.2(d, 1H), 6.1-7.0(m, 1H), 7.1-7.6(s, 9H)	452 453
14		124-128	2.5(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.4(s, 3H), 3.5-3.8(m, 2H), 4.1-4.3(m, 3H), 5.8-7.5(m, 11H)	428 429

【0047】

【表3】

化 合 物 No	構 造 式	融点 (°C)	H' NMR	質量 分析値 Cl <sub>m</sub> /z EI <sub>m</sub> /z
15		123-128 · 2HCl	1.0-1.3(t, 3H), 2.4(s, 3H) 1.3.0-3.2(d, 2H), 3.3-3.8(l [iso-PrOH] m, 4H), 4.1-4.3(m, 3H), 5.8 -7.5(m, 11H)	442 443
16		- - - · 2HCl	1.25-1.7(m, 2H), 2.4-2.95(l [n, 8H], 3.25-3.5(d, 2H), 4.2 -4.6(m, 3H), 6.0-6.4(d, 1H) 1.6-7.1(m, 1H), 7.3-7.7(n [n, 9H])	414 415
17		- - - · 2HCl	1.75-2.25(m, 2H), 2.3-3.35 [(n, 8H), 3.1-3.35(d, 2H), 3. 6-3.9(t, 2H), 4.2-4.5(n, 3H) 1.5.8-6.2(d, 1H), 6.55-7.1 [n, 1H], 7.1-7.6(m, 9H)]	428 429
18		153-157 · HOOCC- RCCOOH	1.6-1.7(m, 4H), 2.42(s, 8H) 13.0-3.15(d, 2H), 3.4(t, 2H) [AcOEt] 4.1(t, 2H), 4.18(s, 1H), 5.9 [(d, 1H), 6.62-6.8(m, 1H), 7.1 10.3-7.35(m, 9H)]	--- 443
19		130-135 · 2HCl	1.1-1.35(t, 3H), 2.4(s, 8H) 1.3.1-3.4(d, 2H), 4.0-4.4(q [iso-PrOH] 2H), 4.2(s, 1H), 4.55(s, 2H) 15.8-7.5(m, 11H)	456 457
20		125-128 · HCl	2.39-2.62(m, 8H), 3.42(s, 2 [H], 3.74(s, 3H), 4.20(s, 1H) 7.10-7.40(m, 9H)	382 383
21		122-125 · HCl	1.30(t, 3H), 2.42-2.70(n, 8 [H], 3.48(s, 2H), 4.25(q, 2H) 1.4.36(s, 1H), 7.15-7.48(m [9H])	396 397

【0048】

【表4】

化 合 物 No	構造式	融点 (°C)	H NMR 溶媒	質量 分析値 Cl <sup>m/z</sup> EI <sup>m/z</sup>
22		182-186	1.1-1.55(t, 3H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.95-4.4(q, 1H), 5.7-6.1(d, 1H), 6.5-7.5(m, 10H)	398 399
23		181-186	1.1-1.4(t, 3H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.9-4.3(q, 1H), 4.75(s, 1H), 5.65-6.1(d, 1H), 7.1-7.4(m, 10H)	398 399
24		185-189	1.1-1.35(t, 3H), 2.2(s, 8H), 2.9-3.1(d, 2H), 3.8-4.2(q, 1H), 5.6-6.0(d, 1H), 6.5-7.0(m, 1H), 7.1-7.4(m, 9H)	382 383
25		170-175	1.1-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(q, 1H), 5.8-7.5(m, 11H)	— —
26		161-164	1.15-1.45(t, 3H), 2.25(s, 3H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(q, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.15(d, 1H), 6.7-7.5(m, 10H)	378 379
27		206-210	1.15-1.5(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.3(d, 2H), 4.0-4.5(q, 1H), 4.35(s, 1H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.7-7.2(m, 1H), 7.2-7.7(m, 9H)	— 433
28		193-196	1.3-1.6(t, 3H), 2.6(s, 8H), 3.2-3.45(d, 2H), 4.1-4.5(q, 1H), 5.8-6.3(d, 1H), 6.6-7.1(m, 1H), 7.2-7.9(m, 9H)	432 433
29		98-102	1.1-1.5(t, 3H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.3(d, 2H), 3.9-4.4(q, 2H), 4.7(s, 1H), 5.7-6.1(d, 1H), 6.7-8.2(m, 10H)	432 433

[0049]

化 合 物 No	構造式	融点 (°C)	H' NMR 再結晶 溶媒	質量 分析値 CI <sup>m/z</sup> EI <sup>m/z</sup>
30		181-185	1.1-1.4(t, 3H), 2.45(s, 8H) 3.0-3.2(d, 2H), 3.75(s, 3H) 4.0-4.4(q, 2H), 4.2(s, 1H) 5.8-6.15(d, 1H), 6.5-7.5 (m, 10H) EtOH	— —
31		135-140	1.15-1.4(t, 3H), 2.45(s, 8H) 3.0-3.2(d, 2H), 3.95-4.4 (q, 3H), 5.7-6.1(d, 1H), 6.6 5-7.1(m, 1H), 7.25(s, 5H), 7.4-7.7(d, 2H), 8.0-8.2(d, 2H) EtOH	409 410
32		148-153	1.1-1.5(t, 3H), 2.1(s, 3H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.3(d, 2H) 3.9-4.45(m, 3H), 5.7-6.2 (d, 1H), 6.4-7.0(m, 1H), 7.0- 7.8(m, 10H) EtOH	421 422
33		212-217	1.15-1.45(t, 3H), 2.45(s, 8 1H), 3.05-3.3(d, 2H), 4.0- 4.45(q, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8 6.2(d, 1H), 6.7-7.2(m, 1H), 7.3(s, 8H) EtOH	432 433
34		171-175	2.45(s, 8H), 3.05-3.25(d, 3H), 3.7(s, 3H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.1(d, 1H), 6.8-7.5(m, 9H) EtOH	386 387
35		196-199	1.2-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.3(d, 2H), 4.0-4.5(q, 3H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.8- 7.6(m, 9H) EtOH	400 401
36		164-169	1.15-1.5(t, 3H), 2.5(s, 8H) 3.05-3.25(d, 2H), 3.75(s, 6H), 4.0-4.45(q, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.7-7 5(m, 9H) EtOH	— —

【0050】

【表6】

化 合 物 No	構造式	融点 (°C)	H' NMR	質量 分析値 CI <sub>m/z</sub> EI <sub>m/z</sub>
		再結晶 溶媒		
37		116-179	1.1-1.35(t, 3H), 2.5(s, 8H) 176-179 3.05-3.15(d, 2H), 4.0-4.3(q, iso-PrOH), 5.0(s, 1H), 5.8-6.1(d, 1H), 6.7-8.5(m, 13H)	414 415
38		155-161	1.05-1.3(t, 3H), 2.4(s, 8H) 155-161 3.0-3.2(d, 2H), 3.95-4.35(iso-PrOH), 4.35(s, 1H), 5.75-6.1(d, 1H), 5.7-7.1(m, 1H), 7.1-7.9(m, 12H)	414 415
39		160-163	1.32-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H) 160-163 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(q, iso-PrOH), 4.65(s, 1H), 5.8-6.0(d, 1H), 6.7-7.5(m, 9H)	370 371
40		137-142	1.2-2.7(m, 8H), 3.6-3.8(m, 8H), 4.2(s, 1H), 5.15(s, 1H) 137-142 7.0-7.5(m, 9H)	414 415
41		177-181	1.0-1.3(t, 3H), 2.35(s, 8H), 2.9-3.1(d, 2H), 3.9-4.3(q, EtOH), 5.55-5.90(d, 1H), 6.0-7.05(m, 3H), 7.05-7.5(m, 1H)	390 391
42		192-194	2.15-2.75(m, 8H), 2.95-3.3(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.35(s, 1H), 5.75-6.5(m, 3H), 7.0-7.65(m, 10H) (DMSO-d6)	410 411
43		162-167	1.1-1.4(t, 3H), 2.9(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(m, EtOH), 5.65-6.0(d, 1H), 6.0-7.2(m, 3H), 7.2-7.45(m, 10H)	424 425

[005]

[表7]

化 合 物 No	構造式	融点 (°C)	H' NMR 再結晶 溶媒	質量 分析値 C/m/z EI/m/z
44		177-179	1.1-1.4(t, 3H), 2.9(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(m, 1H), 5.65-6.0(d, 1H), 6.0-7.2(m, 3H), 7.2-7.45(m, 10H)	424 425
45		174-177	0.7-1.1(t, 3H), 1.4-1.85(m, 2H), 2.15-2.65(m, 8H), 2.9-3.3(m, 2H), 3.9-4.2(t, 2H), 5.62-5.85(d, 1H), 6.0-6.85(m, 3H), 7.0-7.65(m, 10H) (DMSO-d6)	438 439
46		186-192	1.35-1.6(d, 6H), 2.4-2.85(m, 8H), 3.25-3.5(n, 2H), 4.5-5.65(m, 3H), 7.2-7.75(m, 9H) (DMSO-d6)	438 439
47		153-160	0.8-1.0(n, 3H), 1.15-1.6(m, 4H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.1(d, 1H), 4.08(t, 2H), 4.18(s, 1H), 5.62-5.85(d, 1H), 6.0-6.7(m, 3H), 7.0-7.3(m, 9H)	452 453
48		176-181	0.8-1.0(n, 3H), 1.15-1.6(m, 4H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.1(d, 1H), 4.08(t, 2H), 4.18(s, 1H), 5.62-5.85(d, 1H), 6.0-6.7(m, 3H), 7.0-7.3(m, 9H)	452 453
49		188-191	0.75-1.15(d, 6H), 1.75-2.21(m, 1H), 2.5-3.05(m, 8H), 3.1-3.6(d, 2H), 3.85-4.1(d, 2H), 4.35(s, 1H), 5.75-6.8(m, 3H), 7.0-7.65(m, 10H)	452 453
50		159-162	0.65-1.9(m, 9H), 2.2-3.0(m, 8H), 3.25-3.75(d, 2H), 3.9-4.4(q, 3H), 5.7-6.5(m, 3H), 7.0-7.65(m, 10H)	466 467

【0052】

【表8】

化 合 物 No	構造式	融点	H' NMR	質量
		(°C)		分析值
		再結晶 溶媒		Cl <sub>a</sub> /z El <sub>b</sub> /z
51		155-158 158.3H, 2.65(s, 8H), 3.2-3.5(m, 1H), 4.05(s, 1H), 5.6-6.2(d, 1H), 6.75(m, 3H), 7.0-7.7(m, 10H)	AcOEt/MeOH	466 467
52		1.12-1.45(t, 3H), 2.4(s, 8H), 3.2-3.5(d, 2H), 3.81-4.14(m, 3H), 5.6-5.9(d, 1H), 5.9-6.8(m, 3H), 6.93-7.45(m, 10H)	AcOEt/MeOH	424 425
53		1.12-1.5(t, 3H), 2.25(s, 3H), 2.68(s, 8H), 3.15-3.5(d, 1H), 3.9-4.45(q, 3H), 5.5-6.85(m, 3H), 6.9-7.75(m, 10H)	AcOEt/MeOH	404 405
54		1.1-1.5(t, 3H), 2.45(s, 8H), 2.85-3.4(d, 2H), 3.95-4.41(m, 3H), 5.6-6.85(m, 3H), 6.9-7.75(m, 10H)	AcOEt	458 459
55		1.1-1.4(t, 3H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(q, 1H), 5.65-5.9(d, 1H), 6.0-7.1(m, 3H), 7.1-7.4(m, 9H)	EtOH	426 427
56		1.8-2.7(m, 8H), 2.8-3.3(m, 2H), 4.1(s, 1H), 5.5-6.7(m, 1H), 6.8-7.7(m, 10H)	MeOH	336 337 (DMSO-d <sub>6</sub> )
57		2.4-2.72(m, 8H), 3.5(s, 2H), 4.32(s, 1H), 6.54(s, 1H), 7.1-7.5(m, 10H)	EtOH/MeOH	333 (H <sup>+</sup> -1)
58		2.0-2.8(m, 8H), 3.1(s, 2H), 4.05(s, 1H), 5.6-6.2(d, 1H), 6.4-6.8(m, 1H), 6.8-7.3(m, 9H)(CD <sub>3</sub> OD+CDCl <sub>3</sub> )		370 371

化 合 物 No	構 造 式	融点 (°C)	H' NMR		質量 分析值 CI m/z EI m/z
			再結晶	溶媒	
59		75-80	1.2-3.0(m, 8H), 3.2-3.6(m, 2H), 4.3(s, 1H), 5.75-6.2(d, 1H), 6.4-7.8(m, 10H)	404 405	
60		213-221	1.5-3.25(m, 10H), 4.05(s, 1H) (D2O)	-- --	
61		196-209	1.2-3.4(m, 10H), 3.6-3.95 (D2O)	-- --	
62		127-130	12.50-2.74(m, 8H), 3.54(s, 2H), 4.34(s, 1H), 6.84(m, 1H)(-CO2-), 7.24-7.54(m, 9H)	324 324	
63	 • HOOCCH    HCOOH	178-180	2.4-3.6(m, 8H), 3.65-4.1(d, 2H), 4.45(s, 1H), 5.7-6.7(m, 3H), 6.8-7.65(m, 10H) CHCl3 (DMSO-d6+CDCl3)	396 397	
64		- - -	1.15-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(q, 2H), 4.5(s, 1H), 5.8-8.6(m, 11H)	365 366	
65	 • 2HCl	- - -	1.1-1.4(t, 3H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.9-4.3(q, 2H), 4.35(s, 1H), 5.7-6.05(d, 1H), 6.6-7.6(m, 9H), 8.3-8.5(d, 1H)	399 400	
66		86-91	1.15-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.02-4.39(q, 2H), 4.48(s, 1H), 5.85-8.6(m, 10H)	383 384	

[0054]

【表10】

化 合 物 No.	構造式	融点 (°C)	H' NMR	質量 分析値 CI m/z El m/z
		再結晶 溶媒		
67		89-92	12.5(s, 8H), 3.15-3.25(d, 2H), 4.4(s, 1H), 6.0(s, 2H), 6.15-8.65(m, 12H)	475 476
68		78-81	12.45(s, 8H), 3-3.2(d, 2H), 4.46(s, 1H), 5.05(s, 2H), 5.9(s, 2H), 5.8-8.6(m, 13H)	490 490
69		69-72	12.5(s, 8H), 3.0-3.5(d, 2H), 3.85(s, 9H), 4.3-4.7(m, 2H), 5.1(s, 1H), 6.1-6.4(m, 2H), 6.5-8.55(m, 11H)	535 536
70		72-77	12.5(s, 8H), 3.5-3.7(m, 2H), 3.95(s, 9H), 4.1-4.6(m, 3H), 6.45(s, 2H), 5.85-8.6(m, 10H)	549 550
71		72-77	11.6-3.0(m, 4H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.25(t, 1.3H), 4.66(s, 1H), 5.9(s, 2H), 5.9-8.65(m, 13H)	549 550
72		72-77	11.8-3.0(m, 4H), 3.15-3.3(m, 2H), 3.9(s, 9H), 4.0-4.4(t, 1.2H), 4.5(s, 1H), 5.9-8.6(m, 12H)	563 564
73		-----	10.95-1.2(t, 6H), 2.5(s, 8H), 2.35-2.9(m, 6H), 3.0-3.2(t, 1.2H), 4.0-4.4(t, 2H), 4.4(s, 1H), 5.8-8.6(m, 10H)	454 455
74		87-90	11.5-2.5(m, 17H), 3.1-3.2(d, 1.2H), 4.3(s, 1H), 4.5(s, 1H), 5.8-8.6(m, 11H)	604 605

化 合 物 No	構造式	融点	H' NMR	質量
		(℃) 再結晶 溶媒		分析値 CIn/z EIn/z
75		87-91	12.5(s, 8H), 2.8-3.0(d, 3H), 13.1-3.2(d, 2H), 4.5(s, 1H), 5.5-8.6(m, 11H)	368 369
76		74-79	1.1-1.2(d, 6H), 2.45(s, 8H), 1.3-3.2(d, 2H), 3.9-4.4(m, 1H), 4.4(s, 1H), 5.5-8.6(m, 11H)	396 397
77		66-69	1.0-1.5(t, 6H), 2.5(s, 8H), 3.0-3.6(m, 6H), 4.45(s, 1H), 6.2-8.6(m, 10H)	410 411
78		95-99	1.15-1.4(t, 3H), 2.45(s, 8H), 1.3-3.25(d, 2H), 4-4.4(m, 2H), 4.4(s, 1H), 5.65-8.5(m, 12H)	409 410
79		164-167	2.55(s, 8H), 3.1-3.39(m, 2H), 4.48(s, 1H), 5.8-8.75(m, 10H) (CDCl3+CD3OD)	355 356
80		117-120	2.65(s, 8H), 3.25(m, 2H), 4.45(s, 1H), 5.75-8.5(m, 12H)	381 382
81		185-191	1.24(t, 3H), 2.48(s, 8H), 3.12(dd, 2H), 4.2(q, 2H), 4.22(s, 1H), 5.9(d, J=15, 1H), 6.68-7.02(m, 1H), 7.05-7.42(m, 10H)	364 364
82		140-145	2.37(s, 8H), 2.92-3.25(d, 2H), 3.74(s, 3H), 4.15(s, 1H), 5.67-6.05(d, J=15, 1H), 6.44-6.9(m, 1H), 6.95-7.45(m, 9H)	384 385

化 合 物 No	構造式	融点 (°C)	H' NMR		質量 分析值 Cl <sup>u</sup> /z EI <sup>u</sup> /z
			再结晶 溶媒		
83		196-200	1.26(t, 3H), 2.48(s, 8H), 3.12(d, 2H), 4.14(q, 2H), 4.24(s, 1H), 5.96(d, J=15, 1H), 6.72-7.00(m, 1H), 7.12-7.50(m, 9H)	398 399	
84		170-172	1.24(t, 3H), 2.48-2.8(m, 8H), 3.32(d, 2H), 4.14(q, 2H), 4.25(s, 1H), 5.98(d, J=15, 1H), 6.68(s, 2H), 7.11-7.4(m, 9H)	398 399	
85		161-164	1.25(t, 3H), 2.66(bs, 4H), 3.15(bs, 4H), 3.80(d, 2H), 4.10(q, 2H), 4.30(s, 1H), 6.02(d, J=15, 1H), 6.10(s, 2H), 6.50-6.80(m, 1H), 7.00-7.140(m, 9H)	399	
86		180-185	0.73-1.12(d, 6H), 1.41-1.87(m, 2H), 2.4(s, 8H), 2.95-3.17(m, 2H), 3.9-4.28(t, 3H), 5.7-6.05(d, J=15, 6, 1H), 6.49-7.5(m, 10H)	412 413	
87		193-196	1.0-1.5(d, 6H), 2.4(s, 8H), 2.86-3.25(d, 2H), 4.15(s, 1H), 4.73-5.21(m, 1H), 5.62-6.11(d, J=15, 6, 1H), 6.45-7.145(m, 10H)	412 413	
88		173-178	0.7-1.6(m, 7H), 2.45-2.6(m, 8H), 3.32(d, 2H), 4.02(t, 2H), 4.2(s, 1H), 6.0(d, J=15, 1H), 6.62(s, 2H), 6.95-7.38(m, 9H)	426 427	
89		169-172	0.7-1.6(m, 7H), 2.45-2.6(m, 8H), 3.32(d, 2H), 4.02(t, 2H), 4.2(s, 1H), 6.0(d, J=15, 1H), 6.62(s, 2H), 6.95-7.38(m, 9H)	426 427	

【0057】

【表13】

化 合 物 No	構造式	融点 (°C)	H <sup>1</sup> NMR 再結晶 溶媒	質量 分析値 Cl <sup>1</sup> o/z EI <sup>1</sup> o/z
190		182-186	1.1-1.42(t, 3H), 2.26(s, 3H), 2.45(s, 8H), 3.01-3.35(d, 2H, iso-PrOH, 2H), 3.95-4.4(m, 3H), 5.7-6.11(d, J=15, 1H), 6.65-7.52(m, 10H)	378 379
191		187-191	1.1-1.5(t, 3H), 2.41(s, 8H), 2.82-3.3(d, 2H, iso-PrOH, 5q, 3H), 3.91-4.31(H), 5.7-6.1(d, J=15, 1H), 6.22-7.64(m, 9H)	400 401
192		104-111	12.38(bs, 8H), 3.12(d, 2H, MeOH, 1H), 5.22(bs, 1H), 5.84(d, J=15, 1H), 6.52-6.88(m, 1H), 7.12-7.48(m, 9H)	370 371
193		---	[\alpha] <sub>D</sub> = +6.6	398 399
194		---	[\alpha] <sub>D</sub> = -6.6	398 399
195		164-166	1.6(t, 3H), 2.7(bs, 4H, AcOEt/CHCOOH), 3.25(bs, 4H), 4.15(q, 2H, MeOH), 4.30(d, 2H), 4.35(s, 1H), 6.05(d, J=12, 1H), 6.15(s, 2H), 6.15-6.5(m, 1H), 7.05-7.35(m, 9H)	398 399

### 【0058】

【薬理試験】次に本発明化合物についての薬理試験方法およびその結果を示す。

#### 試験例1:受身皮膚アナフィラキシー(PCA)抑制作用

本試験は多田、奥村の方法[Tada, T. and Okumura, T.: J. Immunol., 106, 1002-1011, 1971]に準じて行った。ウイスター系雄性ラット(体重150~200g)の背部皮内4ヶ所に多田、奥村の方法に準じて作成した抗DNP-Ascaris血清の1000倍希釈液を0.05ml/siteに注射して受動的感作した。48時間後に、DNP-Ascaris 0.25mgを含む0.5% Evans blue生理食塩水溶液0.5ml/100

gを静脈内に無麻酔下に注射して反応を惹起した。40分後に頭部を強打し放血致死させた後、皮膚を剥離し、注射部位の漏出色素を抽出して定量した。なお、試験化合物は、反応惹起1時間前に経口投与した。抑制率は0.7%メチルセルロース水溶液を経口投与した場合をコントロールとして比較した。結果を表15に示す。表に示す如くいずれの化合物も化合物Aよりも強い作用を示した。なお、対照薬としたケトチフェンは文献記載と同程度の作用を示した。

### 【0059】

#### 【表14】

化合物 No	ラットPCA 抑制率(%) (10mg/kg-po)
2	78.1
3	93.6
4	81.0
5	92.4
6	81.5
7	81.2
8	76.6
9	70.4
10	71.1
11	82.3
12	77.2
13	74.1
16	70.8
17	72.5
18	75.2
19	81.3
22	87.3
23	78.5
24	74.0
26	85.5
28	90.5
34	70.9
35	91.4
43	93.6
44	70.0

【0060】試験例2:抗ヒスタミン作用

ハートレイ系雌性モルモット(体重500~650g)の頭部を強打し放血致死させた後、回盲部より約10~25cmの回腸を摘出し、長さ3cmの標本を作成した。その標本を95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>混合ガス通気下のTyrode液(30±1°C)を満たしたマグヌス管に0.5gの負荷をかけ懸垂した。約60分静置し、標本が安定した後ヒスタミン(3×10<sup>-7</sup>M)の単発適用をおこなつ

化合物 No	ラットPCA 抑制率(%) (10mg/kg-po)
47	85.1
48	70.3
55	92.3
56	71.3
58	79.3
59	76.0
70	75.6
81	88.5
82	81.3
83	81.3
84	82.1
85	72.8
86	85.4
87	90.9
88	87.6
89	74.4
90	91.1
91	84.5
92	72.8
93	71.4
95	68.5
化合物A	68.3
ケトフェン	56.9-69.9 ★

た。収縮は等張性トランクルザーを用い等張性に測定記録した。収縮が一定した後、試験化合物を3分間前処置し抑制作用を検討した。結果はEC<sub>50</sub>値として示した。結果を表16に示す。表16に示す如くいずれの化合物も化合物Aおよび対照薬としたケトフェンよりも弱い抗ヒスタミン作用を示した。

【0061】

【表15】

化合物 No	摘出回腸 抗Bis EC <sub>50</sub> 値(μ)
2	1.9X10 <sup>-7</sup>
3	2.6X10 <sup>-7</sup>
4	9.7X10 <sup>-7</sup>
5	9.0X10 <sup>-7</sup>
6	1.7X10 <sup>-6</sup>
7	5.7X10 <sup>-6</sup>
9	3.1X10 <sup>-5</sup>
11	3.5X10 <sup>-4</sup>
12	3.5X10 <sup>-4</sup>
14	6.0X10 <sup>-7</sup>
15	1.2X10 <sup>-6</sup>
16	2.8X10 <sup>-7</sup>
17	5.8X10 <sup>-7</sup>
19	1.0X10 <sup>-6</sup>
23	1.3X10 <sup>-6</sup>
24	3.7X10 <sup>-7</sup>
26	1.2X10 <sup>-6</sup>
27	3.5X10 <sup>-6</sup>
28	3.5X10 <sup>-6</sup>
30	2.6X10 <sup>-6</sup>
31	1.9X10 <sup>-6</sup>
34	5.4X10 <sup>-7</sup>
35	1.2X10 <sup>-6</sup>
37	4.2X10 <sup>-7</sup>
39	5.2X10 <sup>-7</sup>
43	1.5X10 <sup>-6</sup>
56	3.1X10 <sup>-6</sup>

**【0062】試験例3:コンツェット&レスラー(Konzept & Rossler)法試験**

ハートレイ系雌性モルモットに10%ovalbuminを腹腔内および皮下に1ml注射し感作した。感作約3週間後、モルモットをウレタンで麻酔し、側枝を有する気管カニューレを挿管し、人工呼吸器に連結した。galamineの静注により不動化させ、人工呼吸を行なった。呼吸が安定した時点で抗原をチャレンジし、気道アナフィラキシス(IgG依存性ヒスタミン収縮)を誘発させ、その時の気道圧の変化を10分間にわたり

化合物 No	摘出回腸 抗Bis EC <sub>50</sub> 値(μ)
58	1.3X10 <sup>-6</sup>
60	2.9X10 <sup>-6</sup>
64	1.1X10 <sup>-6</sup>
66	7.4X10 <sup>-7</sup>
67	1.4X10 <sup>-6</sup>
68	2.9X10 <sup>-7</sup>
69	1.5X10 <sup>-6</sup>
70	9.5X10 <sup>-7</sup>
71	5.8X10 <sup>-7</sup>
72	6.4X10 <sup>-7</sup>
73	1.9X10 <sup>-6</sup>
74	5.5X10 <sup>-6</sup>
75	1.5X10 <sup>-6</sup>
77	7.9X10 <sup>-7</sup>
78	3.4X10 <sup>-7</sup>
79	4.5X10 <sup>-6</sup>
80	2.4X10 <sup>-6</sup>
81	4.4X10 <sup>-7</sup>
83	7.8X10 <sup>-7</sup>
87	1.1X10 <sup>-6</sup>
92	1.1X10 <sup>-6</sup>
93	5.0X10 <sup>-6</sup>
94	2.7X10 <sup>-6</sup>
化合物A	9.5X10 <sup>-6</sup>
外チエン	4.0-5.5X10 <sup>-6</sup>

コンツェット&レスラー法で測定した。なお、試験化合物は抗原チャレンジの1時間前に経口投与した。結果は、溶媒を投与した感作モルモットにおける気道圧変化一時間曲線下面積を100%として薬物処置時の抑制率を%で表示した。結果を表17に示す。表17に示す如くいずれの化合物も化合物Aと同等かより優れた作用を示した。なお、対照薬としたケトチフェンは文献記載と同程度の作用を示した。

**【0063】**

**【表16】**

化合物 No	コンツェット &レスラー 抑制率(%) (10mg/kg-po)
3	90.3
5	94.9
6	84.9
7	89.2
9	96.3
80	76.5
35	90.1

★ : 30μg/kg-po

**【0064】試験例4:毒性試験**

一夜絶食させたICR系雄性マウス(体重25~35g)に試験化合物を経口投与し、24時間までの生死を判定

化合物 No	コンツェット &レスラー 抑制率(%) (10mg/kg-po)
58	81.6
60	90.1
83	82.8
化合物A	83.9
外チエン	75.6★

した。結果は最小致死量で示した。結果を表18に示す。表18に示す如く何れの化合物も対照薬とした既存薬、ケトチフェンよりも低い毒性を示した。したがって、本発明化合物は極めて安全性の高い化合物類である。

り、医薬品として長期連用が可能である。

【表17】

化 合 物 No	マウス急性毒性 最大無作用量 [致死量] (mg/kg-po)
2	[>500]
3	[>500]
4	[>500]
5	[>500]
8	[>500]
10	[>500]
11	[>500]
26	[>500]
27	[>500]
33	[>500]
37	[>500]
39	[>500]
66	[>1000]

化 合 物 No	マウス急性毒性 最大無作用量 [致死量] (mg/kg-po)
67	[>1000]
68	[>1000]
70	[>1000]
72	[>1000]
79	[>1000]
87	[>500]
88	[>500]
90	[>500]
化合物A	[>500]
ケチコソ	[500]

【0065】

【発明の効果】本発明のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体[Ⅰ]およびその付加塩は、種々のアレルギー作用に対する試験に於いて優れた効果を示す。また、本化合物の抗菌作用を黄色葡萄球菌等について検討した結果、抗菌作用を有することが示された。アレルギー性疾患、特にアトピー性皮膚炎に於ける病状の進行は赤斑、搔痒、崩

壊、湿潤、感染、重症化と経過することが常とされるが、本発明のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体[Ⅰ]およびその付加塩は抗菌作用を合わせ持つことから、特に臨床上有用な薬剤となる。したがって、本発明化合物は抗ヒスタミン作用が弱いにも係わらず、優れた抗アレルギー作用および抗喘息作用を有し、且つ、低毒性であり、アレルギー疾患または喘息の治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 211/46				
213/61				
213/62				
213/73				
213/75				
295/14	A			
333/20				
333/28				
333/32				
333/36				
333/42				
(72)発明者 川西 健司				
大阪府大阪市旭区清水1-18-2				
(72)発明者 盆子原 康子				
大阪府茨木市三島町2 ローレルハイツ茨 木1-808				
(72)発明者 岩倉 文月				
大阪府大阪市東淀川区豊里2-13-7 グ ランドハイツ大西406				
(72)発明者 秋本 吉信				
京都府久世郡久御山町栄3-1-15				
(72)発明者 坂本 博彦				
奈良県生駒郡斑鳩町自安766				
(72)発明者 桜井 利実				
奈良県奈良市西木辻町200-27 新谷ビル 3F				
(72)発明者 岳野 猛				
大阪府高槻市芝生町1-24-2 サンハイ ム303号				
(72)発明者 江田 昭英				
岐阜県岐阜市福光東3-8-20				

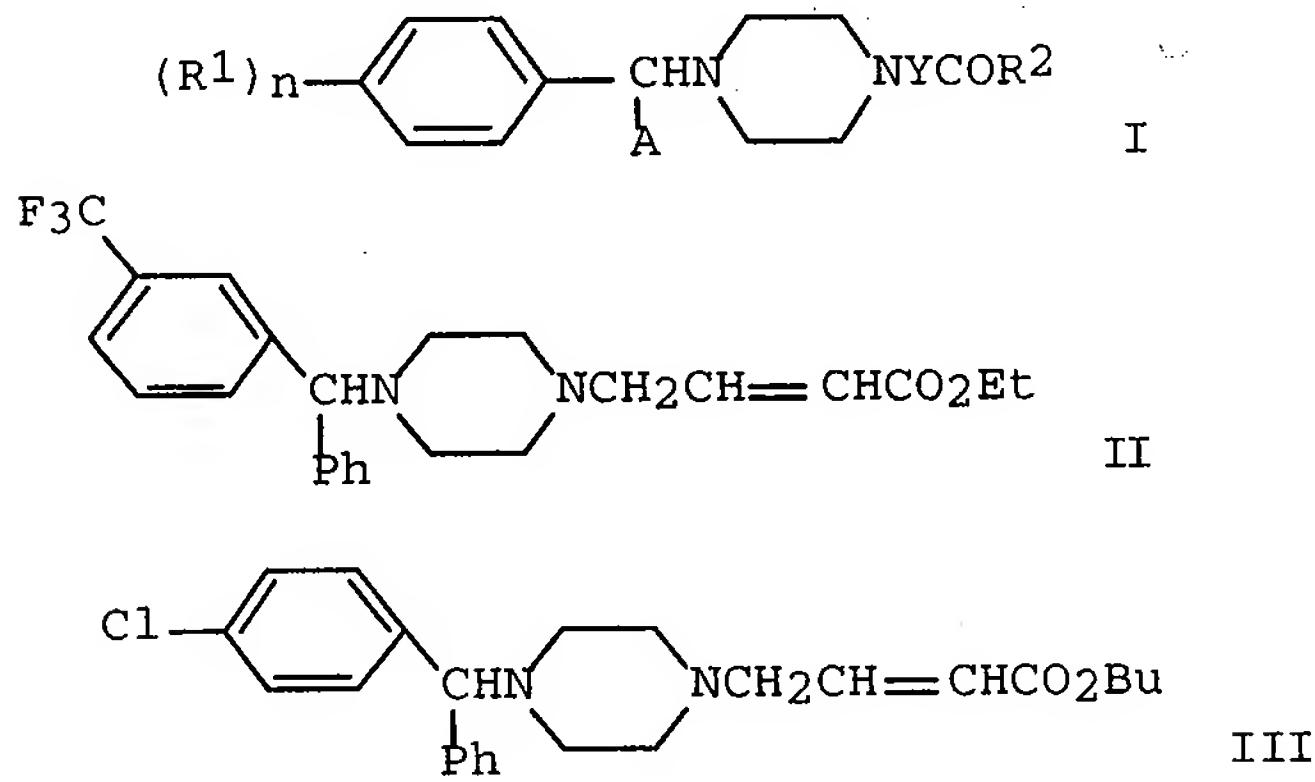
(72)発明者 永井 博式  
岐阜県岐阜市長良竜東町3-55

4. Preparation of piperazine derivatives as allergy inhibitors

Kuki, Masakatsu; Muneda, Yasuji; Imahori, Hidekazu; Oota, Yoichiro; Kawanishi, Kenji; Bonshihara, Yasuko; Iwakura, Bungetsu; Akimoto, Yoshinobu; Sakamoto, Hirohiko; Et, Al.  
Nippon Shoji Kk, Japan  
Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 29 pp.

Full-text

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 07138230	A2	19950530	JP 1993-283111	19931112
JP 3352184	B2	20021203		



The title compds. I [R1 = alkyl, etc. R2 = OH, etc.; A = Ph, etc.; Y = alkylene having one or more double or triple bonds; n = 0 - 3] are prepared. The title compound II.2HCl at 10 mg/Kg orally gave 90.5% inhibition of passive cutaneous anaphylaxis reaction in rats, vs. 56.9 - 69.9% inhibition by ketotifen at 10 mg/Kg orally. The title compound III.2HCl at 10 mg/Kg orally gave 76.6% inhibition of passive cutaneous anaphylaxis reaction in rats.